

レグパラ[®]錠 12.5mg

レグパラ[®]錠 25mg

レグパラ[®]錠 75mg

特定使用成績調査
最終結果のご報告

安全性情報

「副甲状腺癌における高カルシウム血症、
副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
における高カルシウム血症患者を対象とした調査」

平素は「レグパラ[®]錠 12.5 mg/25 mg/75 mg」（一般名：シナカルセト塩酸塩）をはじめ、弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。また、本剤の「副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした調査」に多大なるご協力をいただき、心より御礼申し上げます。この度、再審査申請資料のうち、「特定使用成績調査」の結果に関する概要について本資料にまとめましたので、ご報告申し上げます。

今後とも、最新の電子添文にご留意いただき、「レグパラ[®]錠」の適正使用の推進にご協力を賜りますよう、お願い申し上げます。

2023年9月

<留意点>

- 本調査は、本剤の医薬品リスク管理計画書の追加の医薬品安全性監視活動として、実施しています。
- 本剤は再審査結果受領前のため、最終的な結論はまだ得られていませんのでご注意ください。
- 本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（電子添文）情報をご確認ください。
- 本剤の使用後に有害事象をご経験された場合には、弊社医薬情報担当者まで関連情報をお知らせください。

※本剤電子添文については、PMDAホームページ「医療用医薬品情報検索（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）」及び、協和キリン医療関係者向けサイト（協和キリンメディカルサイト；<https://medical.kyowakirin.co.jp/>）よりご確認ください。また、専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を参照いただけます。



協和キリンメディカルサイト



(01)14987057550203
レグパラ錠25 mgのGS1バーコード

協和キリン株式会社

目次

1. 集計結果の要約	1
2. 調査の概要	3
3. 調査結果	4
3.1 患者背景	5
3.2 投与状況	8
3.2.1 本剤中止症例の内訳	9
3.2.2 原疾患「副甲状腺癌における高カルシウム血症」における投与状況	9
3.2.3 原疾患「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」における投与状況	9
3.3 安全性	11
3.3.1 有害事象・副作用発現状況の要約	11
3.3.2 有害事象・副作用発現状況	11
3.3.3 承認時までの有害事象・副作用発現状況	19
3.3.3.1 本調査結果との比較	19
3.3.4 転帰が死亡と報告された副作用	24
3.3.5 副作用発現に影響を及ぼす要因	25
3.3.6 原疾患別の副作用発現状況	25
3.3.7 初回発現時期別の有害事象・副作用	26
3.3.8 副作用発現時における本剤1日投与量	26
3.3.9 本剤投与開始前補正血清Ca濃度別の副作用発現状況	27
3.3.10 安全性検討事項及び重点調査項目	28
3.3.10.1 低カルシウム血症	28
3.3.10.2 心臓障害	31
3.3.10.3 上部消化管障害	34
3.3.10.4 意識レベルの低下、一過性意識障害	38
3.3.10.5 突然死	38
3.3.10.6 骨代謝障害	39
3.3.10.7 CYP3A4阻害薬併用経験	39
3.3.10.8 CYP2D6基質薬併用経験	40
3.4 特定の背景を有する患者	41
3.4.1 小児	41
3.4.1.1 小児における安全性	41
3.4.2 高齢者	41
3.4.2.1 高齢者における安全性	41
3.4.3 妊婦	41

3.4.4	肝機能障害を有する患者	41
3.4.4.1	肝機能障害を有する患者における安全性.....	41
3.4.5	腎機能障害を有する患者	42
3.4.5.1	腎機能障害を有する患者における安全性.....	42
4.	使用成績調査に関するまとめ	43

1. 集計結果の要約

【登録期間】

調査票の回収が必要な症例の登録期間は、2014年2月21日（本適応症の承認日）から、2018年6月30日までに本剤投与が開始された全症例とした。

【解析対象集団】

安全性解析対象症例：1,079例

【安全性】

- ▷ 安全性解析対象症例1,079例の42.63%（460/1,079例）に有害事象が、32.72%（353/1,079例）に副作用が発現した。
- ▷ 重篤な有害事象は13.72%（148/1,079例）に、死亡に至った有害事象は3.06%（33/1,079例）に発現した。重篤な副作用は5.56%（60/1,079例）に、死亡に至った副作用は0.74%（8/1,079例）に発現した。
- ▷ PT別の主な副作用（1.00%以上）は、「悪心」12.05%（130/1,079例）、「食欲減退」4.54%（49/1,079例）、「腹部不快感」2.87%（31/1,079例）、「嘔吐」2.32%（25/1,079例）、「低カルシウム血症」2.13%（23/1,079例）、「便秘」1.48%（16/1,079例）及び「消化不良」1.02%（11/1,079例）であった。
- ▷ PT別の主な重篤副作用（0.20%以上）は、「悪心」0.46%（5/1,079例）、「食欲減退」0.37%（4/1,079例）、「心不全」及び「誤嚥性肺炎」各0.28%（3/1,079例）であった。
- ▷ 本調査において集積された重篤な副作用について検討した結果、電子添文の改訂等を要する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- ▷ 本剤のRMPにおける安全性検討事項及び本調査の重点調査項目である「低カルシウム血症」、「心臓障害」、「上部消化管障害」、「意識レベルの低下、一過性意識障害」、「突然死」、「骨代謝障害」及び「薬物代謝酵素シトクロムP450(CYP)代謝に対する影響」について、調査結果を踏まえた新たなリスク最小化活動の要否を検討したところ、いずれも電子添文等にて既に注意喚起済みの項目以外に新たに注意喚起が必要と考えられる事項はないと考えられた。

【特定の背景を有する患者】

特定の背景を有する患者として、小児、高齢者、妊婦、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における安全性について検討を行ったが、新たな安全確保措置を講じる必要性は認められなかった。なお、妊産婦・授乳婦の症例は集積されなかった。

【結論】

最大52週にわたる、実臨床下における本剤投与の安全性を評価するため、製造販売後調査を実施した結果、本剤の安全性について特に問題は認められなかった。

本調査で収集された副作用については、最新の電子添文等を用いて既に十分な注意喚起がなされており、本調査の結果から副作用発現頻度の大幅な上昇等は認められなかったことから、新た

な安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

以上より、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、リスク・ベネフィットバランスは良好に保たれていると考えた。

2. 調査の概要

副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした調査

調査の目的	副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症の患者を対象とし、レグパラ錠 12.5 mg、25 mg および 75 mg（以下、本剤）の製造販売後の使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、並びに安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握
対象症例	副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症の治療を目的に本剤を投与された全症例
調査方法	本適応の承認日以降、承認条件の解除が通知されるまでに本剤を投与された全症例を調査対象とした。 ただし、2018年7月以降の本剤投与開始症例は、承認条件の解除が通知されるまでの間は登録対象とするが、原則、調査票の記載は不要とした。
調査票	1分冊
観察期間	1症例あたりの観察期間は、本剤投与開始から1年間とする。ただし、観察期間中に本剤の投与を中止した症例はその時点までの観察とする。
重点調査項目	低カルシウム血症、心臓障害、上部消化管障害、骨代謝に対する影響、薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) 代謝に対する影響
登録期間	本適応の承認日（2014年2月21日）～承認条件の解除が通知されるまで
調査期間	本適応の承認日（2014年2月21日）～2023年2月末
調査予定症例数	設定なし

3. 調査結果

本調査は、2014年2月21日（本適応症の承認日）より開始し、調査票の回収が必要な症例は、2018年6月30日までに本剤投与が開始された症例として1,124例が登録された。1,084例の調査票を回収し、1,079例を安全性解析対象症例とした。

表3-1 症例構成図

登録適格症例	症例数 1,124 例 施設数 315 施設		
		調査票未回収症例	計 40 例
			調査票回収不能症例 40 例
			施設都合のため 34 例
			調査対象外症例であることが判明したため 4 例
			重複症例であることが判明したため 2 例
調査票回収症例	症例数 1,084 例 施設数 299 施設		
		安全性解析対象除外症例	計 5 例
			本剤未投与 / 投与データ無症例 5 例
安全性解析対象症例	症例数 1,079 例		

3.1 患者背景

安全性解析対象症例1,079例における全体及び原疾患別の患者背景一覧を表3.1-1に示した。

安全性解析対象症例全体の性別は、「男性」27.99% (302/1,079例)、「女性」72.01% (777/1,079例)であり、年齢は、「15歳未満」0.19% (2/1,079例)、「15歳以上65歳未満」28.92% (312/1,079例)、「65歳以上」68.77% (742/1,079例)、「不明・未記載」2.13% (23/1,079例)であった。

合併症は、「有」91.66% (989/1,079例)、「無」8.34% (90/1,079例)であり、合併症「有」症例の主な合併症(疾患名)は、「高血圧」55.81% (552/989例)、「骨粗鬆症」37.41% (370/989例)、「脂質異常症」25.48% (252/989例)、「便秘」20.53% (203/989例)、「高尿酸血症」19.82% (196/989例)であった。

また、特定の背景として集計した合併症の内訳(重複集計あり)は、「胃腸障害」38.28% (413/989例)、「腎機能障害」16.40% (177/989例)、「心臓障害」14.92% (161/989例)、「肝機能障害」6.67% (72/989例)であった。

「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」の平均値±標準偏差は、11.40±1.226 mg/dLであり、「10.3 mg/dL以下」11.96% (129/1,079例)、「10.3 mg/dL超～11.3 mg/dL以下」39.94% (431/1,079例)、「11.3 mg/dL超～12.5 mg/dL以下」29.01% (313/1,079例)、「12.5 mg/dL超」11.03% (119/1,079例)、「不明・未記載」8.06% (87/1,079例)であった。

「本剤投与開始時点の血清intact-PTH濃度」の中央値(25%,75%)は、154(108,245) pg/mLであり、「60 pg/mL未満」2.87% (31/1,079例)、「60 pg/mL以上～240 pg/mL以下」66.64% (719/1,079例)、「240 pg/mL超」24.19% (261/1,079例)、「不明・未記載」6.30% (68/1,079例)であった。

安全性解析対象症例のうち、原疾患別では、「副甲状腺癌における高カルシウム血症」への投与例は2.50% (27/1,079例)、「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」への投与例は93.23% (1,006/1,079例)、「その他」への投与例は4.26% (46/1,079例)であった。

表3.1-1 原疾患別の患者背景一覧(1/3)

患者背景項目	区分	全体	原疾患別		
			副甲状腺癌における高カルシウム血症	難治性PHPTにおける高カルシウム血症	その他
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象症例	—	1,079	27 (2.50)	1,006 (93.23)	46 (4.26)
性別	男	302 (27.99)	9 (33.33)	276 (27.44)	17 (36.96)
	女	777 (72.01)	18 (66.67)	730 (72.56)	29 (63.04)
入院区分	入院	173 (16.03)	8 (29.63)	152 (15.11)	13 (28.26)
	外来	905 (83.87)	19 (70.37)	853 (84.79)	33 (71.74)
	不明・未記載	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)
年齢 [歳]	例数	1,056	27	983	46
	平均値	69.3	62.1	70.0	60.2
	標準偏差	13.87	18.59	13.46	15.34
	最小値	11	31	11	25
	中央値	72	67	72	61
	最大値	99	95	99	86
	< 15	2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.20)	0 (0.00)
	15 ≤ < 65	312 (28.92)	13 (48.15)	273 (27.14)	26 (56.52)
	65 ≤	742 (68.77)	14 (51.85)	708 (70.38)	20 (43.48)
	不明・未記載	23 (2.13)	0 (0.00)	23 (2.29)	0 (0.00)
BMI (投与開始前) [kg/ m ²]	例数	892	25	825	42
	平均値	22.88	22.82	22.91	22.26
	標準偏差	4.600	4.616	4.645	3.644

表3.1-1 原疾患別の患者背景一覧(2/3)

患者背景項目	区分	全体 例数 (%)	原疾患別		
			副甲状腺癌に おける高カル シウム血症	難治性 PHPT における高カル シウム血症	その他
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象症例	—	1,079	27 (2.50)	1,006 (93.23)	46 (4.26)
外科的治療歴	無	1,057 (97.96)	22 (81.48)	989 (98.31)	46 (100.00)
	有	22 (2.04)	5 (18.52)	17 (1.69)	0 (0.00)
外科的治療歴(詳細) (外科的治療歴が「有」の場合のみ) ^{※1}	PTx	21 (95.45)	5 (100.00)	16 (94.12)	0 -
	PEIT	1 (4.55)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 -
	その他	3 (13.64)	2 (40.00)	1 (5.88)	0 -
アレルギー歴	無	849 (78.68)	25 (92.59)	789 (78.43)	35 (76.09)
	有	131 (12.14)	0 (0.00)	122 (12.13)	9 (19.57)
	不明・未記載	99 (9.18)	2 (7.41)	95 (9.44)	2 (4.35)
既往歴の有無	無	619 (57.37)	16 (59.26)	577 (57.36)	26 (56.52)
	有	460 (42.63)	11 (40.74)	429 (42.64)	20 (43.48)
既往歴(詳細) (既往歴が「有」の場合のみ)	心臓障害	16 (1.48)	0 (0.00)	16 (1.59)	0 (0.00)
	胃腸障害	78 (7.23)	2 (7.41)	70 (6.96)	6 (13.04)
	腎機能障害	11 (1.02)	1 (3.70)	9 (0.89)	1 (2.17)
	肝機能障害	5 (0.46)	0 (0.00)	4 (0.40)	1 (2.17)
既往歴(詳細) (主な疾患名) ^{※1}	子宮平滑筋腫	31 (6.74)	0 (0.00)	29 (6.76)	2 (10.00)
	尿管結石症	26 (5.65)	1 (9.09)	23 (5.36)	2 (10.00)
	結腸癌	25 (5.43)	0 (0.00)	24 (5.59)	1 (5.00)
	胆石症	23 (5.00)	1 (9.09)	22 (5.13)	0 (0.00)
	乳癌	22 (4.78)	1 (9.09)	20 (4.66)	1 (5.00)
	尿路結石	22 (4.78)	1 (9.09)	20 (4.66)	1 (5.00)
	虫垂炎	21 (4.57)	2 (18.18)	17 (3.96)	2 (10.00)
	脳梗塞	19 (4.13)	0 (0.00)	19 (4.43)	0 (0.00)
	胃癌	16 (3.48)	0 (0.00)	16 (3.73)	0 (0.00)
	胃潰瘍	16 (3.48)	0 (0.00)	15 (3.50)	1 (5.00)
	合併症の有無	無	90 (8.34)	1 (3.70)	83 (8.25)
有		989 (91.66)	26 (96.30)	923 (91.75)	40 (86.96)
合併症(詳細) (合併症が「有」の場合のみ)	心臓障害	161 (14.92)	1 (3.70)	158 (15.71)	2 (4.35)
	胃腸障害	413 (38.28)	12 (44.44)	387 (38.47)	14 (30.43)
	腎機能障害	177 (16.40)	6 (22.22)	163 (16.20)	8 (17.39)
	肝機能障害	72 (6.67)	1 (3.70)	69 (6.86)	2 (4.35)
「合併症(心臓障害)」及び/または 「本剤投与前または開始時心電図異常所見 ^{※2} 」の有無	無	804 (74.51)	20 (74.07)	750 (74.55)	34 (73.91)
	有	274 (25.39)	7 (25.93)	255 (25.35)	12 (26.09)
	不明・未記載	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)
合併症(詳細) (主な疾患名) ^{※1}	高血圧	552 (55.81)	16 (61.54)	518 (56.12)	18 (45.00)
	骨粗鬆症	370 (37.41)	7 (26.92)	354 (38.35)	9 (22.50)
	脂質異常症	252 (25.48)	8 (30.77)	237 (25.68)	7 (17.50)
	便秘	203 (20.53)	9 (34.62)	184 (19.93)	10 (25.00)
	高尿酸血症	196 (19.82)	1 (3.85)	185 (20.04)	10 (25.00)
	胃食道逆流性疾患	128 (12.94)	4 (15.38)	123 (13.33)	1 (2.50)
	慢性腎臓病	123 (12.44)	4 (15.38)	114 (12.35)	5 (12.50)
	不眠症	107 (10.82)	3 (11.54)	100 (10.83)	4 (10.00)
	2型糖尿病	107 (10.82)	4 (15.38)	99 (10.73)	4 (10.00)
	慢性胃炎	100 (10.11)	2 (7.69)	97 (10.51)	1 (2.50)
本剤投与前または開始時心電図検査実施の有無	無	601 (55.70)	12 (44.44)	575 (57.16)	14 (30.43)
	有	477 (44.21)	15 (55.56)	430 (42.74)	32 (69.57)
	不明・未記載	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)
本剤投与前または開始時心電図異常所見の有無(本剤投与前または開始時心電図検査実施の有のみ)	無	290 (60.80)	9 (60.00)	260 (60.47)	21 (65.63)
	有	187 (39.20)	6 (40.00)	170 (39.53)	11 (34.38)

※1 重複集計：外科的治療歴(詳細)、既往歴(詳細)(主な疾患名)、合併症(詳細)(主な疾患名)の割合の母数はそれぞれ有無区分の有の症例数

※2 「本剤投与前または開始時心電図検査実施の有無：無」は「本剤投与前または開始時心電図異常所見：無」として判定

表3.1-1 原疾患別の患者背景一覧 (3/3)

患者背景項目	区分	全体	原疾患別		
			副甲状腺癌に おける高カル シウム血症	難治性 PHPT における高カル シウム血症	その他
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象症例	—	1,079	27 (2.50)	1,006 (93.23)	46 (4.26)
本剤投与開始時点の補正血清 Ca 濃度 [mg/dL]	例数	992	25	924	43
	平均値	11.40	11.62	11.37	11.83
	標準偏差	1.226	1.182	1.181	1.954
	最小値	5.5	8.8	5.5	8.8
	中央値	11.2	11.6	11.2	11.5
	最大値	21.6	13.9	20.2	21.6
	≤ 10.3	129 (11.96)	3 (11.11)	121 (12.03)	5 (10.87)
	10.3 < ≤ 11.3	431 (39.94)	7 (25.93)	409 (40.66)	15 (32.61)
	11.3 < ≤ 12.5	313 (29.01)	11 (40.74)	289 (28.73)	13 (28.26)
	12.5 <	119 (11.03)	4 (14.81)	105 (10.44)	10 (21.74)
	不明・未記載	87 (8.06)	2 (7.41)	82 (8.15)	3 (6.52)
	本剤投与開始時点の血清 intact-PTH 濃度 [pg/mL]	例数	1,011	22	946
平均値		255.9	641.7	242.5	352.2
標準偏差		415.54	669.41	398.81	508.16
最大値		7,650	2,340	7,650	3,433
75%点		245	1020	234	441
中央値		154	271	150	222
25%点		108	124	107	140
最小値		3	78	3	6
< 60		31 (2.87)	(0.00)	29 (2.88)	2 (4.35)
60 ≤ ≤ 240		719 (66.64)	11 (40.74)	688 (68.39)	20 (43.48)
240 <		261 (24.19)	11 (40.74)	229 (22.76)	21 (45.65)
不明・未記載		68 (6.30)	5 (18.52)	60 (5.96)	3 (6.52)

3.2 投与状況

安全性解析対象症例1,079例における本剤及び併用薬の投薬状況を表3.2-1に示した。

表3.2-1 本剤及び併用薬の投薬状況

患者背景項目	区分	全体	原疾患別			
			副甲状腺癌における高カルシウム血症	難治性 PHPT における高カルシウム血症	その他	
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
安全性解析対象症例	—	1,079	27 (2.50)	1,006 (93.23)	46 (4.26)	
初回1日投与量 [mg]	< 25	59 (5.47)	0 (0.00)	58 (5.77)	1 (2.17)	
	25 ≤ < 75	978 (90.64)	23 (85.19)	912 (90.66)	43 (93.48)	
	75 ≤ < 150	40 (3.71)	3 (11.11)	35 (3.48)	2 (4.35)	
	150 ≤ < 225	2 (0.19)	1 (3.70)	1 (0.10)	0 (0.00)	
	225 ≤ ≤ 300	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
観察期間中の本剤投与期間	例数	1,079	27	1,006	46	
	平均値	273.4	188.0	279.9	181.0	
	標準偏差	135.64	159.61	132.50	141.14	
	最小値	1	9	1	1	
	中央値	365	113	365	136	
	最大値	365	365	365	365	
	～ 4 週	91 (8.43)	6 (22.22)	78 (7.75)	7 (15.22)	
	5 ～ 16 週	150 (13.90)	7 (25.93)	129 (12.82)	14 (30.43)	
	17 ～ 28 週	68 (6.30)	2 (7.41)	59 (5.86)	7 (15.22)	
	29 ～ 40 週	46 (4.26)	1 (3.70)	42 (4.17)	3 (6.52)	
	41 ～ 52 週	44 (4.08)	0 (0.00)	43 (4.27)	1 (2.17)	
53 週～	680 (63.02)	11 (40.74)	655 (65.11)	14 (30.43)		
観察期間中の1日当たりの最大投与量 [mg]	例数	1,078	27	1,005	46	
	平均値	56.37	108.33	54.44	68.21	
	標準偏差	48.933	117.260	43.037	78.692	
	最小値	6.3	25.0	6.3	25.0	
	中央値	50.0	50.0	50.0	50.0	
	最大値	600.0	525.0	600.0	525.0	
	< 25	19 (1.76)	0 (0.00)	19 (1.89)	0 (0.00)	
	25 ≤ < 75	801 (74.24)	14 (51.85)	754 (74.95)	33 (71.74)	
	75 ≤ < 150	204 (18.91)	6 (22.22)	188 (18.69)	10 (21.74)	
	150 ≤ < 225	30 (2.78)	4 (14.81)	25 (2.49)	1 (2.17)	
	225 ≤ ≤ 300	20 (1.85)	1 (3.70)	18 (1.79)	1 (2.17)	
	300 <	4 (0.37)	2 (7.41)	1 (0.10)	1 (2.17)	
	不明・未記載	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.10)	0 (0.00)	
	観察期間中の併用薬の有無	無	126 (11.68)	1 (3.70)	115 (11.43)	10 (21.74)
		有	951 (88.14)	26 (96.30)	889 (88.37)	36 (78.26)
不明・未記載		2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.20)	0 (0.00)	
観察期間中のCYP3A4阻害薬併用の有無	無	1002 (92.86)	26 (96.30)	937 (93.14)	39 (84.78)	
	有	75 (6.95)	1 (3.70)	67 (6.66)	7 (15.22)	
	不明・未記載	2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.20)	0 (0.00)	
観察期間中のCYP2D6基質薬併用の有無	無	876 (81.19)	17 (62.96)	821 (81.61)	38 (82.61)	
	有	201 (18.63)	10 (37.04)	183 (18.19)	8 (17.39)	
	不明・未記載	2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.20)	0 (0.00)	

3.2.1 本剤中止症例の内訳

中止症例の内訳を表3.2.1-1に示した。

安全性解析対象症例全体の投与中止割合は、33.55% (362/1,079例)であった。主な中止理由は「有害事象」30.39% (110/362例)、「転院等により追跡不能」24.03% (87/362例)、「その他」19.34% (70/362例)及び「症状改善したため」16.30% (59/362例)であった。なお、「その他」の内訳は、「手術施行」63例、「状態悪化にて経口摂取不能」3例、「透析導入」2例、「治験参加」および「他剤に変更」各1例であった。

「効果が得られなかったため」本剤の投与を中止した症例は、全体で2.49% (9/362例)であり、原疾患別では「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」2.53% (8/316例)、「副甲状腺癌における高カルシウム血症」6.25% (1/16例)であった。中止日の本剤1日投与量が25 mgであった2例(原疾患：難治性PHPT)は、増量せずに本剤の投与を中止していた。

表3.2.1-1 中止症例の内訳(重複あり)

項目	区分 例数 (%)	全体	原疾患別			
			副甲状腺癌にお ける高カルシウ ム血症 (%)	難治性 PHPT に おける高カルシ ウム血症 (%)	その他 (%)	不明・ 未記載 (%)
	安全性解析対象	1,079	27	1,006	46	0
	中止症例	362 (33.55)	16 (59.26)	316 (31.41)	30 (65.22)	0
中止理由の内訳 : 重複あり	有害事象	110 (30.39)	3 (18.75)	103 (32.59)	4 (13.33)	0
	効果が得られなかったため	9 (2.49)	1 (6.25)	8 (2.53)	0 (0.00)	0
	症状改善したため	59 (16.30)	6 (37.50)	41 (12.97)	12 (40.00)	0
	患者来院せず・患者の希望	36 (9.94)	0 (0.00)	35 (11.08)	1 (3.33)	0
	転院等により追跡不能	87 (24.03)	4 (25.00)	79 (25.00)	4 (13.33)	0
	その他	70 (19.34)	2 (12.50)	58 (18.35)	10 (33.33)	0

3.2.2 原疾患「副甲状腺癌における高カルシウム血症」における投与状況

原疾患「副甲状腺癌における高カルシウム血症」27例における1日あたりの本剤投与量の分布及び推移を図3.2.2-1に示した。

1日あたりの本剤投与量の平均値は、投与開始日において49.07 mgであり、その後増量が行われ、8週以降は86.11 ~ 159.09 mgの範囲で推移した。本剤中止症例(16例)における、中止時の1日あたりの本剤投与量の平均値は、60.16 mgであった。1日あたりの投与量が300 mg超の症例は2例認められ、最大投与量は525 mgであった。

3.2.3 原疾患「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」における投与状況

原疾患「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」の症例1,006例における1日あたりの本剤投与量の分布及び推移を図3.2.3-1に示した。

1日あたりの本剤投与量の平均値は、投与開始日において33.47 mgであり、その後増量が行われ、8週以降は41.05 ~ 45.02 mgの範囲で推移した。本剤中止症例(316例)における、中止時の1日あたりの本剤投与量の平均値は、52.07 mgであった。1日あたりの投与量が300 mg超の症例は1例認められ、最大投与量は525 mgであった。

図3.2.2-1 1日当たりの本剤投与量の分布及び推移（原疾患：副甲状腺癌における高カルシウム血症）

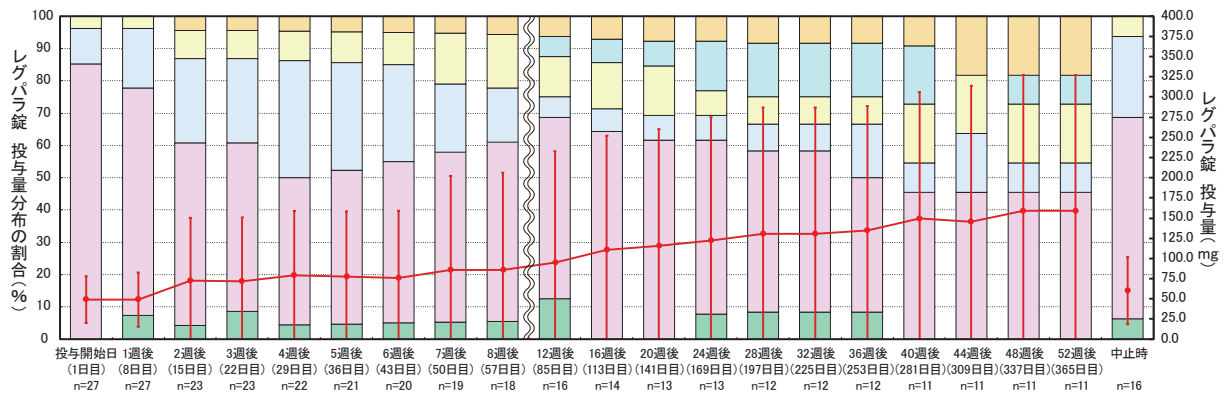
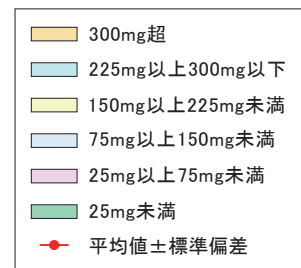
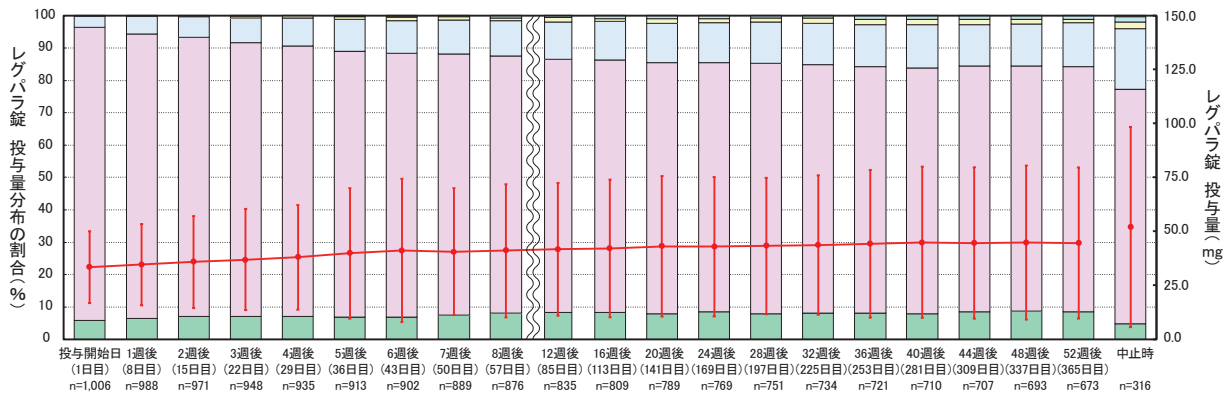


図3.2.3-1 1日あたりの本剤投与量の分布及び推移（原疾患：難治性PHPTにおける高カルシウム血症）



3.3 安全性

有害事象及び副作用の器官別大分類及び事象名は、MedDRA/J version 24.1のSOC及びPTを用い、重篤性及び本剤との因果関係については、企業評価を用いた。本項においては、同一症例で同一事象の副作用が複数件発現した場合の副作用発現例数を1例1件として集計した。

3.3.1 有害事象・副作用発現状況の要約

本調査における有害事象及び副作用発現状況の要約を表3.3.1-1に示した。

安全性解析対象症例1,079例の42.63% (460/1,079例) に有害事象が、32.72% (353/1,079例) に副作用が発現した。

重篤な有害事象は13.72% (148/1,079例) に、死亡に至った有害事象は3.06% (33/1,079例) に発現した。重篤な副作用は5.56% (60/1,079例) に、死亡に至った副作用は0.74% (8/1,079例) に発現した。

表3.3.1-1 有害事象・副作用発現状況の要約

	全体			原疾患別								
				副甲状腺癌における高カルシウム血症			難治性 PHPT における高カルシウム血症			その他		
	n	件数	%	n	件数	%	n	件数	%	n	件数	%
安全性解析対象症例	1,079	—	—	27	—	—	1,006	—	—	46	—	—
有害事象	460	949	42.63	18	33	66.67	422	876	41.95	20	40	43.48
重篤な有害事象	148	262	13.72	6	9	22.22	136	239	13.52	6	14	13.04
死亡に至った有害事象	33	45	3.06	1	1	3.70	32	44	3.18	0	0	0.00
重篤な有害事象 (死亡を除く)	115	217	10.66	5	8	18.52	104	195	10.34	6	14	13.04
副作用	353	552	32.72	12	17	44.44	325	512	32.31	16	23	34.78
重篤な副作用	60	83	5.56	1	1	3.70	57	80	5.67	2	2	4.35
死亡に至った副作用	8	8	0.74	0	0	0.00	8	8	0.80	0	0	0.00
重篤な副作用 (死亡を除く)	52	75	4.82	1	1	3.70	49	72	4.87	2	2	4.35

3.3.2 有害事象・副作用発現状況

本調査にて収集した、有害事象・副作用発現状況を表3.3.2-1に示した。

有害事象は42.63% (460/1,079例)、副作用は32.72% (353/1,079例) に認められた。

SOC別の主な副作用 (2.00%以上) は、「胃腸障害」19.09% (206/1,079例)、「代謝および栄養障害」7.78% (84/1,079例)、「臨床検査」3.71% (40/1,079例)、「神経系障害」2.13% (23/1,079例) 及び「心臓障害」2.04% (22/1,079例) であった。

PT別の主な副作用 (1.00%以上) は、「悪心」12.05% (130/1,079例)、「食欲減退」4.54% (49/1,079例)、「腹部不快感」2.87% (31/1,079例)、「嘔吐」2.32% (25/1,079例)、「低カルシウム血症」2.13% (23/1,079例)、「便秘」1.48% (16/1,079例) 及び「消化不良」1.02% (11/1,079例) であった。

重篤な副作用は5.56% (60/1,079例) に発現し、SOC別の主な重篤副作用 (1.00%以上) は、「代謝および栄養障害」1.11% (12/1,079例) 及び「心臓障害」1.02% (11/1,079例) であった。

PT別の主な重篤副作用 (0.20%以上) は、「悪心」0.46% (5/1,079例)、「食欲減退」0.37% (4/1,079例)、「心不全」及び「誤嚥性肺炎」各0.28% (3/1,079例) であった。

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(1/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
感染症および寄生虫症	56 (5.19)	33 (3.06)	13 (1.20)	8 (0.74)
穿孔性虫垂炎	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
気管支炎	2 (0.19)			
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.09)			
蜂巣炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.19)	1 (0.09)		
膀胱炎	3 (0.28)		1 (0.09)	
爪の皮膚糸状菌症	3 (0.28)		1 (0.09)	
毛包炎	2 (0.19)			
胃腸炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
陰部ヘルペス	1 (0.09)			
歯肉炎	1 (0.09)			
帯状疱疹	1 (0.09)			
膿痂疹	1 (0.09)			
上咽頭炎	4 (0.37)		1 (0.09)	
腹膜炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
咽頭炎	1 (0.09)		1 (0.09)	
肺炎	9 (0.83)	9 (0.83)	2 (0.19)	2 (0.19)
誤嚥性肺炎	3 (0.28)	3 (0.28)	3 (0.28)	3 (0.28)
偽膜性大腸炎	2 (0.19)	2 (0.19)		
腎盂腎炎	4 (0.37)	4 (0.37)		
急性腎盂腎炎	2 (0.19)	2 (0.19)		
鼻炎	1 (0.09)		1 (0.09)	
敗血症	1 (0.09)	1 (0.09)		
敗血症性ショック	1 (0.09)	1 (0.09)		
足部白癬	1 (0.09)			
尿路感染	15 (1.39)	8 (0.74)	3 (0.28)	2 (0.19)
外陰部睦カンジダ症	1 (0.09)			
創傷感染	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.09)	1 (0.09)		
マラセチア感染	1 (0.09)			
皮膚カンジダ	1 (0.09)			
細菌性肺炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
胆道感染	1 (0.09)	1 (0.09)		
医療機器関連感染	1 (0.09)	1 (0.09)		
感染性皮膚嚢腫	1 (0.09)			
カンジダ感染	1 (0.09)			
全身性感染	1 (0.09)	1 (0.09)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	11 (1.02)	8 (0.74)	1 (0.09)	
膀胱新生物	1 (0.09)	1 (0.09)		
乳癌	1 (0.09)	1 (0.09)		
子宮頸部癌	1 (0.09)	1 (0.09)		
慢性骨髄単球性白血病	1 (0.09)	1 (0.09)		
胃癌	1 (0.09)	1 (0.09)		
肝臓血管腫	1 (0.09)			
白血病	1 (0.09)	1 (0.09)		
脂漏性角化症	1 (0.09)			
子宮癌	1 (0.09)	1 (0.09)		
肺の悪性新生物	1 (0.09)	1 (0.09)		
骨髄異形成症候群の転化	1 (0.09)	1 (0.09)		
胸壁腫瘍	1 (0.09)		1 (0.09)	

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(2/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
血液およびリンパ系障害	20(1.85)	8(0.74)	6(0.56)	2(0.19)
貧血	11(1.02)	5(0.46)	5(0.46)	2(0.19)
播種性血管内凝固	1(0.09)	1(0.09)		
鉄欠乏性貧血	1(0.09)			
好中球減少症	1(0.09)	1(0.09)		
脾嚢胞	1(0.09)			
腎性貧血	4(0.37)		1(0.09)	
血球減少症	1(0.09)	1(0.09)		
内分泌障害	1(0.09)	1(0.09)		
バセドウ病	1(0.09)	1(0.09)		
代謝および栄養障害	123(11.40)	28(2.59)	84(7.78)	12(1.11)
脱水	7(0.65)	3(0.28)	2(0.19)	1(0.09)
糖尿病	2(0.19)	2(0.19)		
コントロール不良の糖尿病	1(0.09)	1(0.09)		
体液貯留	1(0.09)	1(0.09)		
高カルシウム血症	7(0.65)	5(0.46)	2(0.19)	2(0.19)
高クロール血症	1(0.09)			
高コレステロール血症	1(0.09)			
高血糖	1(0.09)			
高カリウム血症	3(0.28)	3(0.28)		
高トリグリセリド血症	1(0.09)		1(0.09)	
高尿酸血症	8(0.74)		1(0.09)	
低アルブミン血症	1(0.09)	1(0.09)		
低カルシウム血症	27(2.50)	4(0.37)	23(2.13)	2(0.19)
低血糖	1(0.09)			
低カリウム血症	8(0.74)	5(0.46)	3(0.28)	2(0.19)
低マグネシウム血症	3(0.28)			
低リン血症	10(0.93)	1(0.09)	5(0.46)	1(0.09)
マラスムス	1(0.09)	1(0.09)		
テタニー	1(0.09)			
亜鉛欠乏	1(0.09)			
脂質異常症	3(0.28)		2(0.19)	
食欲減退	53(4.91)	5(0.46)	49(4.54)	4(0.37)
高脂血症	1(0.09)			
2型糖尿病	1(0.09)		1(0.09)	
精神障害	9(0.83)	2(0.19)	2(0.19)	
神経性過食症	1(0.09)	1(0.09)		
自殺既遂	1(0.09)	1(0.09)		
うつ病	1(0.09)		1(0.09)	
不眠症	1(0.09)			
気分変化	1(0.09)			
パニック障害	1(0.09)			
落ち着きのなさ	1(0.09)			
ストレス	1(0.09)			
抑うつ症状	1(0.09)		1(0.09)	
身体症状症	1(0.09)	1(0.09)		
神経系障害	36(3.34)	16(1.48)	23(2.13)	6(0.56)
意識変容状態	3(0.28)	3(0.28)	1(0.09)	1(0.09)
運動緩慢	1(0.09)	1(0.09)	1(0.09)	1(0.09)
脳出血	1(0.09)	1(0.09)	1(0.09)	1(0.09)
脳梗塞	5(0.46)	5(0.46)	2(0.19)	2(0.19)
浮動性めまい	4(0.37)		4(0.37)	
味覚不全	2(0.19)		2(0.19)	
塞栓性脳卒中	1(0.09)	1(0.09)		
てんかん	1(0.09)	1(0.09)		

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(3/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
頭部不快感	1 (0.09)		1 (0.09)	
頭痛	3 (0.28)	1 (0.09)	3 (0.28)	1 (0.09)
感覚鈍麻	9 (0.83)		6 (0.56)	
頭蓋内動脈瘤	1 (0.09)	1 (0.09)		
痙攣発作	1 (0.09)	1 (0.09)		
傾眠	2 (0.19)		2 (0.19)	
くも膜下出血	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
緊張性頭痛	1 (0.09)			
振戦	1 (0.09)		1 (0.09)	
脳室周囲白質軟化症	1 (0.09)	1 (0.09)		
味覚障害	1 (0.09)		1 (0.09)	
眼障害	4 (0.37)	2 (0.19)	4 (0.37)	2 (0.19)
眼精疲労	1 (0.09)		1 (0.09)	
眼脂	1 (0.09)		1 (0.09)	
黄斑変性	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
結膜充血	1 (0.09)		1 (0.09)	
裂孔原性網膜剥離	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
耳および迷路障害	2 (0.19)		1 (0.09)	
回転性めまい	1 (0.09)		1 (0.09)	
頭位性回転性めまい	1 (0.09)			
心臓障害	42 (3.89)	29 (2.69)	22 (2.04)	11 (1.02)
急性心筋梗塞	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
不整脈	6 (0.56)	5 (0.46)	2 (0.19)	1 (0.09)
心房細動	4 (0.37)	4 (0.37)	1 (0.09)	1 (0.09)
心房頻脈	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
房室ブロック	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
徐脈	3 (0.28)	3 (0.28)	1 (0.09)	1 (0.09)
右脚ブロック	2 (0.19)		1 (0.09)	
心不全	7 (0.65)	7 (0.65)	3 (0.28)	3 (0.28)
急性心不全	3 (0.28)	3 (0.28)	2 (0.19)	2 (0.19)
うっ血性心不全	2 (0.19)	2 (0.19)		
心肺停止	1 (0.09)	1 (0.09)		
心原性ショック	1 (0.09)	1 (0.09)		
心筋虚血	1 (0.09)	1 (0.09)		
動悸	2 (0.19)		2 (0.19)	
洞停止	1 (0.09)	1 (0.09)		
洞性徐脈	1 (0.09)		1 (0.09)	
洞性頻脈	2 (0.19)		1 (0.09)	
上室性期外収縮	4 (0.37)		4 (0.37)	
頻脈	1 (0.09)		1 (0.09)	
心室性期外収縮	1 (0.09)			
心室細動	1 (0.09)	1 (0.09)		
心室性頻脈	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
血管障害	16 (1.48)	4 (0.37)	5 (0.46)	
大動脈解離	1 (0.09)	1 (0.09)		
循環虚脱	1 (0.09)	1 (0.09)		
高血圧	12 (1.11)	1 (0.09)	5 (0.46)	
動脈瘤破裂	1 (0.09)	1 (0.09)		
四肢静脈血栓症	1 (0.09)			

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(4/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (1.48)	6 (0.56)	5 (0.46)	1 (0.09)
急性呼吸不全	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
呼吸困難	1 (0.09)		1 (0.09)	
肺障害	1 (0.09)	1 (0.09)		
鼻閉	1 (0.09)			
肺塞栓症	1 (0.09)	1 (0.09)		
肺高血圧症	1 (0.09)	1 (0.09)		
呼吸不全	1 (0.09)	1 (0.09)		
アレルギー性鼻炎	2 (0.19)		1 (0.09)	
上気道の炎症	3 (0.28)		1 (0.09)	
肺腫瘍	1 (0.09)	1 (0.09)		
痰貯留	1 (0.09)			
口腔咽頭不快感	1 (0.09)		1 (0.09)	
口腔咽頭痛	2 (0.19)			
胃腸障害	229 (21.22)	21 (1.95)	206 (19.09)	10 (0.93)
腹部不快感	31 (2.87)		31 (2.87)	
腹部膨満	2 (0.19)		2 (0.19)	
腹痛	7 (0.65)		6 (0.56)	
上腹部痛	7 (0.65)		6 (0.56)	
唾液欠乏	1 (0.09)		1 (0.09)	
慢性胃炎	3 (0.28)		2 (0.19)	
大腸炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
便秘	17 (1.58)	1 (0.09)	16 (1.48)	1 (0.09)
下痢	9 (0.83)	2 (0.19)	3 (0.28)	1 (0.09)
出血性腸憩室	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
十二指腸潰瘍	1 (0.09)	1 (0.09)		
消化不良	11 (1.02)		11 (1.02)	
小腸炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
腸炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
胃潰瘍	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
胃炎	2 (0.19)		1 (0.09)	
胃食道逆流性疾患	5 (0.46)		4 (0.37)	
胃腸障害	3 (0.28)		3 (0.28)	
悪心	137 (12.70)	6 (0.56)	130 (12.05)	5 (0.46)
膵炎	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
急性膵炎	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
直腸潰瘍	1 (0.09)	1 (0.09)		
口内炎	1 (0.09)		1 (0.09)	
上部消化管出血	1 (0.09)	1 (0.09)		
腸の軸捻転	1 (0.09)		1 (0.09)	
嘔吐	29 (2.69)	4 (0.37)	25 (2.32)	2 (0.19)
下部消化管出血	1 (0.09)	1 (0.09)		
大腸ポリープ	2 (0.19)			
憩室穿孔	1 (0.09)	1 (0.09)		
軟便	2 (0.19)		2 (0.19)	
肝胆道系障害	25 (2.32)	8 (0.74)	9 (0.83)	2 (0.19)
胆管結石	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
急性胆嚢炎	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
肝不全	2 (0.19)	2 (0.19)		
肝機能異常	14 (1.30)	1 (0.09)	4 (0.37)	
肝障害	6 (0.56)	1 (0.09)	4 (0.37)	
胆管拡張	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
薬物性肝障害	1 (0.09)	1 (0.09)		

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(5/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
皮膚および皮下組織障害	21 (1.95)		10 (0.93)	
ざ瘡	1 (0.09)			
皮膚炎	3 (0.28)			
薬疹	2 (0.19)			
湿疹	2 (0.19)		1 (0.09)	
光線過敏性反応	1 (0.09)			
そう痒症	4 (0.37)		3 (0.28)	
発疹	4 (0.37)		4 (0.37)	
皮膚剥脱	1 (0.09)			
蕁麻疹	3 (0.28)		3 (0.28)	
爪破損	1 (0.09)			
筋骨格系および結合組織障害	41 (3.80)	10 (0.93)	18 (1.67)	3 (0.28)
関節痛	4 (0.37)		2 (0.19)	
背部痛	6 (0.56)		1 (0.09)	
骨痛	1 (0.09)			
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2 (0.19)			
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.09)			
筋痙縮	5 (0.46)		5 (0.46)	
筋力低下	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
筋肉痛	4 (0.37)	1 (0.09)	3 (0.28)	1 (0.09)
頸部痛	1 (0.09)			
骨壊死	1 (0.09)	1 (0.09)		
骨粗鬆症	5 (0.46)		2 (0.19)	
四肢痛	1 (0.09)			
関節周囲炎	1 (0.09)			
多発性関節炎	1 (0.09)	1 (0.09)		
リウマチ性多発筋痛	1 (0.09)	1 (0.09)		
関節リウマチ	4 (0.37)	3 (0.28)	2 (0.19)	1 (0.09)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.09)	1 (0.09)		
筋骨格系胸痛	2 (0.19)		1 (0.09)	
筋骨格硬直	1 (0.09)		1 (0.09)	
飢餓骨症候群	1 (0.09)	1 (0.09)		
腎および尿路障害	26 (2.41)	17 (1.58)	12 (1.11)	7 (0.65)
尿路結石	3 (0.28)	1 (0.09)	2 (0.19)	1 (0.09)
排尿困難	2 (0.19)		1 (0.09)	
血尿	1 (0.09)			
高カルシウム尿症	2 (0.19)		2 (0.19)	
緊張性膀胱	1 (0.09)			
腎石灰沈着症	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
腎結石症	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
頻尿	1 (0.09)		1 (0.09)	
腎不全	6 (0.56)	6 (0.56)	2 (0.19)	2 (0.19)
腎機能障害	6 (0.56)	6 (0.56)	2 (0.19)	2 (0.19)
慢性腎臓病	1 (0.09)	1 (0.09)		
生殖系および乳房障害	2 (0.19)		1 (0.09)	
乳汁漏出症	1 (0.09)		1 (0.09)	
女性外陰部潰瘍	1 (0.09)			

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(6/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (3.43)	10 (0.93)	20 (1.85)	2 (0.19)
無力症	1 (0.09)	1 (0.09)		
胸部不快感	1 (0.09)		1 (0.09)	
胸痛	2 (0.19)	1 (0.09)	2 (0.19)	1 (0.09)
悪寒	1 (0.09)			
状態悪化	1 (0.09)		1 (0.09)	
死亡	1 (0.09)	1 (0.09)		
不快感	1 (0.09)		1 (0.09)	
溺死	1 (0.09)	1 (0.09)		
異常感	3 (0.28)		3 (0.28)	
熱感	1 (0.09)		1 (0.09)	
倦怠感	8 (0.74)		7 (0.65)	
浮腫	4 (0.37)		1 (0.09)	
末梢性浮腫	2 (0.19)		2 (0.19)	
疼痛	3 (0.28)	2 (0.19)		
発熱	7 (0.65)	4 (0.37)		
突然死	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
口渇	1 (0.09)			
注入部位紅斑	1 (0.09)			
体調不良	1 (0.09)		1 (0.09)	
臨床検査	71 (6.58)	18 (1.67)	40 (3.71)	7 (0.65)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.19)			
アミラーゼ増加	2 (0.19)	1 (0.09)	2 (0.19)	1 (0.09)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.19)			
血中アルブミン減少	1 (0.09)			
血中カルシウム減少	1 (0.09)		1 (0.09)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.28)		2 (0.19)	
血中クレアチニン増加	9 (0.83)	2 (0.19)	5 (0.46)	2 (0.19)
血中ブドウ糖増加	1 (0.09)		1 (0.09)	
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.09)		1 (0.09)	
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.09)			
血圧低下	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)	
血圧上昇	1 (0.09)		1 (0.09)	
血中プロラクチン増加	1 (0.09)		1 (0.09)	
血中尿素増加	3 (0.28)		2 (0.19)	
血中尿酸増加	3 (0.28)			
C-反応性蛋白増加	12 (1.11)	3 (0.28)	4 (0.37)	
心電図異常	2 (0.19)		2 (0.19)	
心電図QT延長	6 (0.56)	5 (0.46)	2 (0.19)	2 (0.19)
心電図QT短縮	2 (0.19)	2 (0.19)	2 (0.19)	2 (0.19)
心電図T波逆転	1 (0.09)	1 (0.09)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.19)		1 (0.09)	
グリコヘモグロビン増加	2 (0.19)			
ヘモグロビン減少	4 (0.37)	1 (0.09)	1 (0.09)	
リパーゼ増加	1 (0.09)		1 (0.09)	
脂質増加	1 (0.09)		1 (0.09)	
低比重リポ蛋白増加	1 (0.09)		1 (0.09)	
血小板数減少	2 (0.19)		2 (0.19)	
総蛋白減少	1 (0.09)			
尿中ナトリウム増加	1 (0.09)			
体重減少	1 (0.09)		1 (0.09)	
体重増加	1 (0.09)			
白血球数増加	5 (0.46)	1 (0.09)	2 (0.19)	
血中リン減少	2 (0.19)		1 (0.09)	
心電図異常T波	1 (0.09)		1 (0.09)	

表3.3.2-1 有害事象・副作用発現状況(7/7)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1,079			
発現症例数	460	148	353	60
発現割合(%)	42.63	13.72	32.72	5.56
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
心電図S T-T部分異常	1 (0.09)	1 (0.09)		
尿中蛋白陽性	1 (0.09)			
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.09)		1 (0.09)	
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (0.56)		6 (0.56)	
心電図変化	1 (0.09)		1 (0.09)	
栄養状態異常	1 (0.09)	1 (0.09)		
傷害、中毒および処置合併症	11 (1.02)	5 (0.46)	4 (0.37)	3 (0.28)
転倒	1 (0.09)	1 (0.09)		
大腿骨頸部骨折	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
肋骨骨折	1 (0.09)		1 (0.09)	
脊椎圧迫骨折	2 (0.19)	2 (0.19)	1 (0.09)	1 (0.09)
硬膜下血腫	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)
脛骨骨折	1 (0.09)	1 (0.09)		
手首関節骨折	1 (0.09)			
創傷	2 (0.19)			
放射線皮膚損傷	1 (0.09)			
処置による疼痛	1 (0.09)			
外科および内科処置	1 (0.09)	1 (0.09)		
血管手術	1 (0.09)	1 (0.09)		

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計

MedDRA/J Ver24.1

3.3.3 承認時までの有害事象・副作用発現状況

承認時までの有害事象・副作用発現状況を表 3.3.3-1 に示した。

有害事象は98.11% (52/53例)、副作用は86.79% (46/53例) に認められた。

SOC別の主な副作用(10.00%以上)は、「胃腸障害」73.58% (39/53例)、「神経系障害」22.64% (12/53例)、「代謝および栄養障害」16.98% (9/53例)、「筋骨格系および結合組織障害」13.21% (7/53例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」各11.32% (6/53例)であった。

PT別の主な副作用(5.00%以上)は、「悪心」58.49% (31/53例)、「嘔吐」41.51% (22/53例)、「錯感覚」13.21% (7/53例)、「体重減少」9.43% (5/53例)、「食欲減退」、「頭痛」、「筋痙縮」各7.55% (4/53例)、「脱水」、「便秘」及び「無力症」各5.66% (3/53例)であった。

重篤な副作用は9.43% (5/53例)に発現し、PT別の重篤副作用は、「脱水」5.66% (3/53例)、「高カルシウム血症」、「嘔吐」各3.77% (2/53例)、「低カリウム血症」、「食欲減退」、「悪心」及び「無力症」各1.89% (1/53例)であった。

3.3.3.1 本調査結果との比較

本調査における副作用発現割合を承認時までの副作用発現割合と比較した結果、全体の副作用発現割合は承認時で高かったが、SOC別で検討した結果、本調査での「心臓障害」の副作用発現割合は、2.04%であったのに対し、承認時では1.89%であり、同程度であった。

また、「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」、「血液およびリンパ系障害」、「耳および迷路障害」、「血管障害」、「生殖系および乳房障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」については、承認時には副作用の発現は認められず、本調査でのみ副作用の発現が認められた。

また、本調査における主な副作用(1.00%以上)で比較した結果、承認時までの発現割合を上回る副作用は認められなかった。

表3.3.3-1 承認時までの有害事象・副作用発現状況(1/5)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	53			
発現症例数	52	29	46	5
発現割合(%)	98.11	54.72	86.79	9.43
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
感染症および寄生虫症	20 (37.74)	5 (9.43)	1 (1.89)	
気管支炎	2 (3.77)			
インフルエンザ	2 (3.77)			
喉頭炎	1 (1.89)			
上咽頭炎	3 (5.66)			
爪真菌症	1 (1.89)			
扁桃周囲膿瘍	1 (1.89)		1 (1.89)	
肺炎	5 (9.43)	4 (7.55)		
敗血症性ショック	1 (1.89)	1 (1.89)		
副鼻腔炎	1 (1.89)			
上気道感染	4 (7.55)			
尿路感染	3 (5.66)	1 (1.89)		
歯感染	1 (1.89)			
血管デバイス感染	1 (1.89)			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6 (11.32)	4 (7.55)		
口唇の良性新生物	1 (1.89)			
骨転移	1 (1.89)	1 (1.89)		

表3.3.3-1 承認時までの有害事象・副作用発現状況(2/5)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	53			
発現症例数	52	29	46	5
発現割合(%)	98.11	54.72	86.79	9.43
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
肺転移	2 (3.77)	2 (3.77)		
良性副甲状腺腫瘍	1 (1.89)			
悪性副甲状腺腫瘍	1 (1.89)	1 (1.89)		
脂漏性角化症	1 (1.89)			
後腹膜新生物	1 (1.89)			
血液およびリンパ系障害	7 (13.21)	4 (7.55)		
貧血	6 (11.32)	3 (5.66)		
播種性血管内凝固	1 (1.89)	1 (1.89)		
免疫系障害	1 (1.89)			
季節性アレルギー	1 (1.89)			
内分泌障害	2 (3.77)			
副甲状腺機能亢進症	1 (1.89)			
甲状腺機能低下症	1 (1.89)			
代謝および栄養障害	22 (41.51)	9 (16.98)	9 (16.98)	4 (7.55)
脱水	7 (13.21)	4 (7.55)	3 (5.66)	3 (5.66)
高カルシウム血症	8 (15.09)	8 (15.09)	2 (3.77)	2 (3.77)
高尿酸血症	1 (1.89)			
低カルシウム血症	3 (5.66)		2 (3.77)	
低血糖	1 (1.89)			
低カリウム血症	2 (3.77)	1 (1.89)	1 (1.89)	1 (1.89)
低マグネシウム血症	1 (1.89)			
ビタミンD欠乏	1 (1.89)			
食欲減退	7 (13.21)	1 (1.89)	4 (7.55)	1 (1.89)
高脂血症	1 (1.89)			
2型糖尿病	1 (1.89)			
精神障害	12 (22.64)		2 (3.77)	
不安	4 (7.55)			
うつ病	6 (11.32)		1 (1.89)	
不眠症	3 (5.66)		1 (1.89)	
易刺激性	1 (1.89)			
神経系障害	25 (47.17)	2 (3.77)	12 (22.64)	
脳虚血	1 (1.89)			
脳血管発作	1 (1.89)	1 (1.89)		
注意力障害	1 (1.89)			
浮動性めまい	3 (5.66)			
体位性めまい	1 (1.89)			
頭痛	7 (13.21)		4 (7.55)	
感覚鈍麻	1 (1.89)		1 (1.89)	
嗜眠	1 (1.89)		1 (1.89)	
片頭痛	1 (1.89)			
錯感覚	9 (16.98)		7 (13.21)	
傾眠	1 (1.89)			
脊髄圧迫	1 (1.89)	1 (1.89)		
失神	1 (1.89)		1 (1.89)	
振戦	1 (1.89)			
味覚障害	1 (1.89)		1 (1.89)	
眼障害	7 (13.21)	1 (1.89)	2 (3.77)	
白内障	4 (7.55)			
結膜出血	1 (1.89)			
ドライアイ	1 (1.89)			
眼瞼浮腫	1 (1.89)		1 (1.89)	
緑内障	1 (1.89)			
黄斑浮腫	1 (1.89)	1 (1.89)		
網膜静脈閉塞	1 (1.89)	1 (1.89)		
霧視	1 (1.89)			
視力障害	1 (1.89)		1 (1.89)	
眼部不快感	1 (1.89)			

表3.3.3-1 承認時までの有害事象・副作用発現状況(3/5)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	53			
発現症例数	52	29	46	5
発現割合(%)	98.11	54.72	86.79	9.43
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
心臓障害	8 (15.09)	7 (13.21)	1 (1.89)	
狭心症	1 (1.89)	1 (1.89)		
不整脈	1 (1.89)	1 (1.89)		
心房細動	1 (1.89)	1 (1.89)		
心停止	2 (3.77)	2 (3.77)		
心肺停止	1 (1.89)	1 (1.89)		
冠動脈疾患	1 (1.89)	1 (1.89)		
動悸	2 (3.77)		1 (1.89)	
血管障害	5 (9.43)	3 (5.66)		
動脈血栓症	1 (1.89)	1 (1.89)		
血腫	1 (1.89)			
高血圧	1 (1.89)			
低血圧	1 (1.89)	1 (1.89)		
末梢血管障害	1 (1.89)	1 (1.89)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (13.21)	2 (3.77)	1 (1.89)	
咳嗽	2 (3.77)			
呼吸困難	1 (1.89)	1 (1.89)		
血胸	1 (1.89)	1 (1.89)		
しゃっくり	2 (3.77)			
胸水	1 (1.89)			
湿性咳嗽	1 (1.89)			
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.89)			
気管狭窄	1 (1.89)		1 (1.89)	
胃腸障害	43 (81.13)	5 (9.43)	39 (73.58)	2 (3.77)
腹部不快感	2 (3.77)		2 (3.77)	
腹部膨満	1 (1.89)		1 (1.89)	
腹痛	2 (3.77)		1 (1.89)	
上腹部痛	2 (3.77)		2 (3.77)	
便秘	7 (13.21)		3 (5.66)	
下痢	3 (5.66)			
口内乾燥	1 (1.89)		1 (1.89)	
消化不良	2 (3.77)		2 (3.77)	
嚥下障害	3 (5.66)			
鼓腸	1 (1.89)		1 (1.89)	
胃炎	2 (3.77)		1 (1.89)	
胃食道逆流性疾患	2 (3.77)		2 (3.77)	
胃腸障害	1 (1.89)		1 (1.89)	
胃腸出血	1 (1.89)	1 (1.89)		
消化器痛	1 (1.89)		1 (1.89)	
吐血	1 (1.89)		1 (1.89)	
裂孔ヘルニア	1 (1.89)			
腸閉塞	1 (1.89)	1 (1.89)		
悪心	32 (60.38)	1 (1.89)	31 (58.49)	1 (1.89)
口腔内不快感	1 (1.89)		1 (1.89)	
膵炎	2 (3.77)	1 (1.89)		
急性膵炎	1 (1.89)	1 (1.89)		
嘔吐	24 (45.28)	2 (3.77)	22 (41.51)	2 (3.77)
口の錯感覚	1 (1.89)		1 (1.89)	
肝胆道系障害	1 (1.89)		1 (1.89)	
肝障害	1 (1.89)		1 (1.89)	
皮膚および皮下組織障害	12 (22.64)		4 (7.55)	
脱毛症	3 (5.66)		2 (3.77)	
皮膚乾燥	2 (3.77)			
毛質異常	1 (1.89)		1 (1.89)	
寝汗	2 (3.77)			

表3.3.3-1 承認時までの有害事象・副作用発現状況(4/5)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	53			
発現症例数	52	29	46	5
発現割合(%)	98.11	54.72	86.79	9.43
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
爪甲剥離症	1 (1.89)		1 (1.89)	
そう痒症	4 (7.55)		1 (1.89)	
皮膚剥脱	1 (1.89)			
皮膚潰瘍	1 (1.89)			
蕁麻疹	2 (3.77)		1 (1.89)	
アレルギー性そう痒症	1 (1.89)			
筋骨格系および結合組織障害	22 (41.51)	1 (1.89)	7 (13.21)	
関節痛	6 (11.32)		2 (3.77)	
背部痛	4 (7.55)	1 (1.89)		
骨痛	2 (3.77)			
外骨腫	1 (1.89)			
関節硬直	1 (1.89)		1 (1.89)	
関節腫脹	1 (1.89)			
筋痙縮	4 (7.55)		4 (7.55)	
筋力低下	2 (3.77)			
筋骨格痛	1 (1.89)			
筋肉痛	2 (3.77)			
変形性関節症	1 (1.89)			
四肢痛	5 (9.43)		1 (1.89)	
顎痛	1 (1.89)			
脊柱変形	1 (1.89)			
軟骨石灰化症	1 (1.89)		1 (1.89)	
高回転型骨症	1 (1.89)			
腎および尿路障害	4 (7.55)	1 (1.89)	1 (1.89)	
腎結石症	1 (1.89)			
多尿	1 (1.89)			
腎臓痛	1 (1.89)		1 (1.89)	
腎機能障害	1 (1.89)			
急性腎障害	1 (1.89)	1 (1.89)		
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (43.40)	4 (7.55)	6 (11.32)	1 (1.89)
無力症	9 (16.98)	1 (1.89)	3 (5.66)	1 (1.89)
疲労	6 (11.32)		2 (3.77)	
びくびく感	1 (1.89)			
全身性浮腫	1 (1.89)			
ヘルニア	1 (1.89)	1 (1.89)		
インフルエンザ様疾患	1 (1.89)			
倦怠感	1 (1.89)			
浮腫	1 (1.89)			
末梢性浮腫	2 (3.77)		1 (1.89)	
発熱	1 (1.89)			
口渇	1 (1.89)			
心臓死	1 (1.89)	1 (1.89)		
非心臓性胸痛	1 (1.89)			
多臓器機能不全症候群	1 (1.89)	1 (1.89)		
臨床検査	7 (13.21)		6 (11.32)	
血中クレアチニン増加	1 (1.89)			
血中亜鉛減少	1 (1.89)		1 (1.89)	
低比重リポ蛋白増加	1 (1.89)		1 (1.89)	
体重減少	5 (9.43)		5 (9.43)	
白血球数減少	1 (1.89)			

表3.3.3-1 承認時までの有害事象・副作用発現状況(5/5)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	53			
発現症例数	52	29	46	5
発現割合(%)	98.11	54.72	86.79	9.43
種類	種類別発現症例数(発現割合%)			
傷害、中毒および処置合併症	9 (16.98)	7 (13.21)		
足関節部骨折	1 (1.89)	1 (1.89)		
大腿骨頸部骨折	1 (1.89)	1 (1.89)		
大腿骨骨折	3 (5.66)	3 (5.66)		
前腕骨折	1 (1.89)			
股関節部骨折	2 (3.77)	2 (3.77)		
橈骨骨折	1 (1.89)			
脊椎圧迫骨折	1 (1.89)	1 (1.89)		
肉離れ	1 (1.89)			
骨盤骨折	1 (1.89)			
上肢骨折	1 (1.89)	1 (1.89)		
外科および内科処置	1 (1.89)			
抗凝固療法	1 (1.89)			

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計

MedDRA/J Ver24.1

3.3.4 転帰が死亡と報告された副作用

安全性解析対象症例の0.74% (8/1,079例) に、転帰が死亡と報告された副作用が8件認められた。転帰が死亡と報告された副作用発現症例の一覧を表 3.3.4-1 に示した。いずれも重篤であり、内訳は、「急性心不全」2件、「急性呼吸不全」、「急性心筋梗塞」、「突然死」、「心不全」、「腎不全」及び「くも膜下出血」各1件であった。

本調査において集積された転帰「死亡」と報告された副作用について検討した結果、本剤以外の要因による影響が考えられた。

表3.3.4-1 転帰が死亡と報告された副作用発現症例の一覧

連番	性別	年齢	原疾患	外科的治療	合併症	既往歴	補正血清Ca濃度 本剤投与前	PT名	重篤性	発現時投与量	発現までの日数 本剤投与前	転帰までの日数 発現から	因果関係		本剤以外の要因	
													企業評価	医師評価	有無	詳細
1	女	82	難治性PHPT	無	脳梗塞、大動脈弁閉鎖不全症、心房細動、慢性心不全、高血圧、低ナトリウム血症	無		急性呼吸不全	重篤	50	80	1	関連あり	不明	有	熱発による全身状態の悪化
2	女	79	難治性PHPT	無	肺高血圧症、心電図QT短縮	髄膜炎、脳性麻痺	12.1	急性心不全	重篤	50	3	5	関連あり	否定できない	有	肺高血圧症
3	女	94	難治性PHPT	無	慢性心不全、洞結節機能不全、関節リウマチ、卵巣新生物、アルツハイマー型認知症、譫妄	無	10.5	急性心筋梗塞	重篤	25	9	7	関連あり	不明	有	関節リウマチ、アミロイドーシス
4	男	72	難治性PHPT	無	2型糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、高血圧、肝硬変、狭心症、胃潰瘍、脳梗塞、不眠症、うつ病	痔瘻、良性前立腺肥大症、静脈瘤	10.84	突然死	重篤		280	1	関連あり	不明	有	不明
5	女	82	難治性PHPT	無	心不全、僧帽弁閉鎖不全症、心房細動、高尿酸血症、慢性腎臓病、骨粗鬆症、便秘、胃食道逆流性疾患、不眠症、咳嗽	無	11.7	心不全	重篤	0	150	6	関連あり	不明	有	元々心不全あり
6	女	82	難治性PHPT	無	高血圧、脳梗塞、アルツハイマー型認知症、慢性心不全、慢性腎臓病、高尿酸血症、ナルコレプシー、蕁麻疹、尿路感染、慢性腎臓病、肺炎、循環虚脱、接触皮膚炎	出血性胃潰瘍	11.2	腎不全	重篤	50	1	349	関連あり	不明	有	加齢による変化
7	女	87	難治性PHPT	無	低カリウム血症、便秘、胃食道逆流性疾患、認知症、脱水	子宮平滑筋腫、高血圧	14.5	急性心不全	重篤	50	44	1	関連あり	不明	有	高カルシウム血症
8	女	44	難治性PHPT	無	抗リン脂質抗体症候群、てんかん、頭蓋内動脈瘤、神経腫、シユワソ細胞腫、肝血腫、神経因性膀胱、甲状腺腫、食欲減退、尿路感染、脱水	脳梗塞、脊髄新生物、子宮平滑筋腫	10.9	くも膜下出血	重篤	75	82	1	関連あり	否定できない	無	

3.3.5 副作用発現に影響を及ぼす要因

副作用発現に影響を及ぼす要因について検討を行うため、患者背景別要因毎の副作用発現割合に対し部分集団解析を行った。部分集団解析は、Fisherの直接確率計算法(2×2)(以下、Fisher)あるいは χ^2 検定(2×n)で行い、検定の有意水準は両側5%とした。また、検定は「不明」のデータを除外して実施し、検定結果に統計学的な有意差が認められた場合、「*」(p<0.05)、「**」(p<0.01)、「***」(p<0.001)のいずれかを付記した。

解析結果のうち、統計学的有意差が認められた項目を表3.3.5-1に示した。副作用発現割合に統計学的有意差が認められた要因は、「BMI(投与開始前)」、「既往歴：胃腸障害の有無」、「合併症の有無」、「合併症(心臓障害)の有無」、「本剤投与前又は開始時心電図異常所見の有無(本剤投与前または開始時心電図検査実施の有のみ)」、「合併症(心臓障害)」及び/または「本剤投与前または開始時心電図異常所見」の有無、「合併症(胃腸障害)の有無」、「合併症(腎機能障害)の有無」、「合併症(肝機能障害)の有無」及び「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」であった。

「本剤投与開始時点の血清補正Ca濃度」では、Ca濃度が正常を超えて高い場合、また、「BMI(投与開始前)」では<25.0[kg/m²]の場合に副作用の発現割合が高くなる傾向であった。「既往歴(胃腸障害)」や「合併症」、「合併症(心臓障害)」、「合併症(心臓障害、本剤投与前又は開始時心電図異常所見)」、「合併症(胃腸障害)」、「合併症(腎機能障害)」及び「合併症(肝機能障害)」が「有」の症例において副作用の発現割合が高かった。

PHPT症例においては血中Ca濃度が高く、中長期暴露されていたことから、様々な既往や合併症を併発しており、これらが本剤投与後の副作用発現に寄与している可能性も考えられる。また、本剤の代謝は肝臓であることから、肝機能障害患者においては、本剤の曝露量が増加したことで、副作用の発現割合の増加につながった可能性も考えられるが詳細は不明である。

3.3.6 原疾患別の副作用発現状況

原疾患別の副作用発現割合は、「副甲状腺癌における高カルシウム血症」患者44.44%(12/27例)、「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」患者32.31%(325/1,006例)、「その他」患者34.78%(16/46例)であり、統計学的な有意差は認められなかった。

「副甲状腺癌における高カルシウム血症」患者における主な副作用(7.00%以上)は、「悪心」14.81%(4/27例)、「食欲減退」及び「腹部不快感」各7.41%(2/27例)であった。

重篤な副作用は、3.70%(1/27例)に認められ、PT別では「低カルシウム血症」であった。

「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」患者における主な副作用(0.50%以上)は、「悪心」11.83%(119/1,006例)、「食欲減退」4.67%(47/1,006例)、「腹部不快感」2.88%(29/1,006例)、「嘔吐」2.29%(23/1,006例)、「低カルシウム血症」2.09%(21/1,006例)、「便秘」1.49%(15/1,006例)、「消化不良」1.09%(11/1,006例)、「感覚鈍麻」及び「上腹部痛」各0.60%(6/1,006例)、「貧血」及び「筋痙縮」各0.50%(5/1,006例)であった。

重篤な副作用は、5.67%(57/1,006例)に認められ、主な重篤副作用(0.30%以上)は、「悪心」0.50%(5/1,006例)、「食欲減退」0.40%(4/1,006例)、「心不全」及び「誤嚥性肺炎」各0.30%(3/1,006例)であった。

以上、「副甲状腺癌における高カルシウム血症」患者への本剤投与症例は27例と「難治性PHPTにおける高カルシウム血症」患者の1,006例に対し少なかったが、主な副作用及び重篤な副作用で比較した結果、同様の事象が認められており、安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられた。

表3.3.5-1 患者背景別副作用発現状況一覧(有意差が認められた項目)

患者背景項目	区分	例数	副作用発現例数(%)	検定結果
安全性解析対象症例	—	1,079	353 (32.72)	—
BMI(投与開始前)[kg/m ²]	< 25.0	654	226 (34.56)	F) P=0.0355*
	25.0 ≤	238	64 (26.89)	
	不明・未記載	187	63 (33.69)	
既往歴(胃腸障害)の有無	無	1,001	314 (31.37)	F) P=0.0011**
	有	78	39 (50.00)	
合併症の有無	無	90	16 (17.78)	F) P=0.0014**
	有	989	337 (34.07)	
合併症(心臓障害)の有無	無	918	287 (31.26)	F) P=0.0178*
	有	161	66 (40.99)	
本剤投与前または開始時心電図異常所見の有無 (本剤投与前または開始時心電図検査実施の有のみ)	無	290	91 (31.38)	F) P=0.0311*
	有	187	77 (41.18)	
「合併症(心臓障害)」及び/または 「本剤投与前または開始時心電図異常所見*」の有無	無	804	236 (29.35)	F) P<0.0001***
	有	274	117 (42.70)	
	不明・未記載	1	0 (0.00)	
合併症(胃腸障害)の有無	無	666	200 (30.03)	F) P=0.0194*
	有	413	153 (37.05)	
合併症(腎機能障害)の有無	無	902	275 (30.49)	F) P=0.0006***
	有	177	78 (44.07)	
合併症(肝機能障害)の有無	無	1,007	321 (31.88)	F) P=0.0368*
	有	72	32 (44.44)	
本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度[mg/dL]	≤ 10.3	129	33 (25.58)	X) P=0.0010***
	10.3 < ≤ 11.3	431	129 (29.93)	
	11.3 < ≤ 12.5	313	110 (35.14)	
	12.5 <	119	56 (47.06)	
	不明・未記載	87	25 (28.74)	

F) Fisherの直接確率検定

X) χ^2 検定

不明・未記載は検定より除外

※「本剤投与前または開始時心電図検査実施の有無：無」は「本剤投与前または開始時心電図異常所見：無」として判定

3.3.7 初回発現時期別の有害事象・副作用

同一症例に同一事象が複数発現した場合は、初回発現を1件と集計した。

初回発現時期別の副作用発現割合は、「～4週」14.18%(153/1,079例)、「5～16週」12.75%(126/988例)、「17～28週」6.68%(56/838例)、「29～40週」4.68%(36/770例)、「41～52週」3.87%(28/724例)、「53週以上」0.44%(3/680例)であり、「～4週」の副作用発現割合が高かった。

「～4週」に発現した主な副作用(0.50%以上)は、「悪心」6.58%(71/1,079例)、「食欲減退」1.85%(20/1,079例)、「嘔吐」1.67%(18/1,079例)及び「腹部不快感」1.11%(12/1,079例)であった。

また、「悪心」は、「5～16週」3.74%(37/988例)、「17～28週」0.95%(8/838例)、「食欲減退」は、「5～16週」1.72%(17/988例)、「17～28週」0.60%(5/838例)、「腹部不快感」は、「5～16週」1.11%(11/988例)であり、4週以降においても0.5%以上の発現割合であったが、その後、低下する傾向であった。

以上、多くの副作用は、本剤投与開始後早期に発現しており、「胃腸障害」に関連する事象が多かった。また、投与期間の増加に伴い、発現割合が増加する事象の発現はなかった。

3.3.8 副作用発現時における本剤1日投与量

安全性解析対象症例1,079例中、本剤の各投与量を経験した症例は、「25 mg未満」234例、「25 mg以上75 mg未満」1028例、「75 mg以上150 mg未満」252例、「150 mg以上225 mg未満」47例、「225 mg以上300 mg以下」23例及び「300 mg超」4例であり、本剤1日投与量として、最も多く経

験した投与量は「25 mg以上75 mg未満」であった。

本剤1日投与量別の副作用の発現割合は、「25 mg未満」では、13.25% (31/234例)と副作用の発現割合が低く、「25 mg以上75 mg未満」で25.29% (260/1,028例)、「75 mg以上150 mg未満」で19.44% (49/252例)、「150 mg以上225 mg未満」で21.28% (10/47例)、「225 mg以上300 mg以下」で30.43% (7/23例)と副作用の発現割合は高かった。

また、本剤1日投与量別の重篤な副作用の発現割合は、「25 mg未満」では、1.71% (4/234例)、「25 mg以上75 mg未満」で4.18% (43/1,028例)、「75 mg以上150 mg未満」で1.98% (5/252例)、「150 mg以上225 mg未満」で8.51% (4/47例)、「225 mg以上300 mg以下」で4.35% (1/23例)であり、本剤1日投与量「25 mg以上75 mg未満」、「150 mg以上225 mg未満」、「225 mg以上300 mg以下」における重篤な副作用の発現割合は高かった。なお、安全性解析対象症例1,079例中、本剤1日投与量が300 mgを超えた症例が4例あったが、副作用の発現はなかった。

以上、本剤の1日投与量として「25 mg以上75 mg未満」を経験した症例が1,028例と最も多く、高用量での投与経験は少なかった。

副作用発現時の本剤1日投与量別で検討した結果、副作用発現割合は「25 mg未満」で13.25%、「25 mg以上75 mg未満」で25.29%、「75 mg以上150 mg未満」で19.44%、「150 mg以上225 mg未満」で21.28%、「225 mg以上300 mg以下」で30.4%、「300 mg超」で0.00%と用量依存的な増加傾向は認められなかった。また、特定の副作用において発現割合が増加することはなかった。

3.3.9 本剤投与開始前補正血清Ca濃度別の副作用発現状況

安全性解析対象症例1,079例中、本剤投与開始前補正血清Ca濃度が「10.3 mg/dL以下」、「10.3 mg/dL超～11.3 mg/dL以下」、「11.3 mg/dL超～12.5 mg/dL以下」及び「12.5 mg/dL超」への投与例は、それぞれ129例、431例、313例及び119例であった。

本剤投与開始前補正血清Ca濃度別の副作用発現割合は、「10.3 mg/dL以下」25.58% (33/129例)、「10.3 mg/dL超～11.3 mg/dL以下」29.93% (129/431例)、「11.3 mg/dL超～12.5 mg/dL以下」35.14% (110/313例)、「12.5 mg/dL超」47.06% (56/119例)であり、統計学的な有意差が認められた(表3.3.5-1)。

本剤投与開始前補正血清Ca濃度が「10.3 mg/dL以下」における主な副作用(1.00%以上)は、「悪心」9.30% (12/129例)及び「低カルシウム血症」5.43% (7/129例)であった。

本剤投与開始前補正血清Ca濃度が「10.3 mg/dL超11.3 mg/dL以下」における主な副作用(1.00%以上)は、「悪心」8.35% (36/431例)、「食欲減退」、「腹部不快感」各3.94% (17/431例)、「低カルシウム血症」2.55% (11/431例)及び「嘔吐」1.62% (7/431例)であった。

本剤投与開始前補正血清Ca濃度が「11.3 mg/dL超12.5 mg/dL以下」における主な副作用(1.00%以上)は、「悪心」13.74% (43/313例)、「食欲減退」6.39% (20/313例)、「腹部不快感」3.83% (12/313例)、「嘔吐」2.88% (9/313例)、「消化不良」1.92% (6/313例)及び「便秘」1.28% (4/313例)であった。

本剤投与開始前補正血清Ca濃度が「12.5 mg/dL超」における主な副作用(1.00%以上)は、「悪心」23.53% (28/119例)、「食欲減退」7.56% (9/119例)、「嘔吐」5.04% (6/119例)、「便秘」4.20% (5/119例)、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「誤嚥性肺炎」各2.52% (3/119例)、「低カルシウム血症」、「低リン血症」、「浮動性めまい」、「上室性期外収縮」、「高血圧」、「腹部不快感」、「胃腸障害」及び「骨粗鬆症」各1.68% (2/119例)であった。

以上、本剤投与開始前の補正血清Ca濃度別の副作用発現割合を検討したところ、Ca濃度が高い程、副作用の発現割合は高くなる傾向であった。また、発現割合の高かった副作用は「胃腸障害」

に関連する事象であり、本剤投与開始前の補正血清Ca濃度に依存して高くなる傾向であった。

3.3.10 安全性検討事項及び重点調査項目

本剤のRMPにおける安全性検討事項及び本調査の重点調査項目の一覧を表3.3.10-1に示した。

表3.3.10-1 安全性検討事項及び重点調査項目

重点	RMP	項目	定義
○	重要な 特定されたリスク	低カルシウム血症	MedDRA/J version 24.1 の PT が血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、低カルシウム血症、クボステック徴候、カルシウムイオン減少、トルソー徴候、低カルシウム血症性痙攣、補正カルシウム減少である事象
○	重要な 特定されたリスク	心臓障害	MedDRA/J version 24.1 の SMQ 「20000001/ トルサード ド ポアント /QT 延長」、「20000058/ 心室性頻脈性不整脈」に包含される PT 及び PT が急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、不整脈、上室性不整脈、心房細動、心房粗動、心房頻脈、徐脈、心不全、急性心不全、慢性心不全、心血管障害、冠動脈疾患、期外収縮、心筋梗塞、動悸、プリントメタル狭心症、洞性不整脈、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、頻脈、発作性頻脈、徐脈性不整脈、無症候性心筋梗塞である事象
○	重要な 特定されたリスク	上部消化管障害	MedDRA/J version 24.1 の PT が腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、急性腹症、慢性胃炎、十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、十二指腸炎、消化不良、嚥下障害、おくび、胃粘膜肥厚、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、胃炎、びらん性胃炎、出血性胃炎、胃食道逆流性疾患、胃十二指腸潰瘍、胃腸炎、胃腸障害、胃腸出血、舌炎、吐血、メレナ、悪心、食道痛、食道潰瘍、口腔内不快感、消化性潰瘍、口内炎、舌障害、舌あれ、上部消化管出血、嘔吐、心窩部不快感、食道不快感、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、腹部症状、食欲減退、口腔咽頭不快感である事象
—	重要な 潜在的リスク	意識レベルの低下、 一過性意識障害	MedDRA/J version 24.1 の SMQ 「20000079/ 痙攣」(広域)に包含される PT 及び PT が意識変容状態、意識レベルの低下、意識消失、意識変動である事象
—	重要な 潜在的リスク	突然死	MedDRA/J version 24.1 の PT が死亡、突然死である事象
○	重要な 潜在的リスク	骨代謝障害	MedDRA/J version 24.1 の SMQ 「20000178/ 骨粗鬆症/骨減少症」に包含される PT (PT 「閉経後骨粗鬆症」、「老人性骨粗鬆症」を除く) 及び PT が腓骨骨折、上腕骨骨折、橈骨骨折、脛骨骨折、骨盤骨折、下肢骨折、飢餓骨症候群、低回転型骨症である事象
○	—	薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) 代謝に対する影響	—

3.3.10.1 低カルシウム血症

非臨床試験において、PTH分泌抑制作用を介した血清Ca値低下作用を有することが示されている。本邦で検討された症例は非常に限られていたことから、使用実態下での発現状況について検討した。

3.3.10.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例の2.22% (24/1,079例) に「低カルシウム血症」(表3.3.10-1) に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の副作用の「延べ件数」は24例26件であり、そのうち2例2件が重篤と判断された。

「低カルシウム血症」における副作用発現状況を表3.3.10.1.1-1に示した。

「低カルシウム血症」は、2.22% (24/1,079例) に認められ、重篤な「低カルシウム血症」は、0.19% (2/1,079例) であった。PT 毎の重篤な副作用は、「低カルシウム血症」0.19% (2/1,079例) であった。「低カルシウム血症」の副作用26件の転帰は、「回復」21件、「軽快」3件、「未回復」2件であった。また、「低カルシウム血症」の重篤な副作用2件の転帰は、「回復」2件であった。

なお、治験時に認められた「低カルシウム血症」に該当する有害事象発現割合は5.66% (3/53例)、副作用発現割合は3.77% (2/53例)であり、本調査での副作用発現割合が低かった。

表3.3.10.1.1-1 低カルシウム血症における副作用発現状況一覧

副作用/ 重篤	低カルシウム血症副作用発現症例数 (%)	低カルシウム血症副作用発現件数	原疾患			本剤投与開始時点Ca値				
			副甲状腺癌	難治性PHPT	その他	≤ 10.3 mg/dL	10.3 mg/dL < ≤ 11.3 mg/dL	11.3 mg/dL < ≤ 12.5 mg/dL	12.5 mg/dL <	不明
副作用	24 (2.22)	26	1	22	1	8	11	2	2	1
重篤	2 (0.19)	2	1	1	0	0	1	0	1	0

副作用/ 重篤	低カルシウム血症副作用発現症例数 (%)	低カルシウム血症副作用発現件数	発現までの日数 [日]												
			区分							要約統計量					
			4週	5週	17週	29週	41週	53週	不明	件*	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
副作用	24 (2.22)	26	4	10	6	3	3	0	0	26	123.5	105.85	14	87	359
重篤	2 (0.19)	2	0	2	0	0	0	0	0	2	72.0	32.53	49	72	95

副作用/ 重篤	低カルシウム血症副作用発現症例数 (%)	低カルシウム血症副作用発現件数	発現時の1日投与量								
			0 mg (休薬中)	0 mg (中止後)	0 mg < < 25 mg	25 mg ≤ < 75 mg	75 mg ≤ < 150 mg	150 mg ≤ < 225 mg	225 mg ≤ ≤ 300 mg	300 mg <	不明・未記載
副作用	24 (2.22)	26	0	2	0	19	4	1	0	0	0
重篤	2 (0.19)	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0

副作用/ 重篤	低カルシウム血症副作用発現症例数 (%)	低カルシウム血症副作用発現件数	転帰					
			回復	軽快	未回復	本事象による死亡	回復したが後遺症あり	不明
副作用	24 (2.22)	26	21	3	2	0	0	0
重篤	2 (0.19)	2	2	0	0	0	0	0

* 不明を除く

3.3.10.1.2 副作用に対する処置薬

「低カルシウム血症」に対する主な処置薬を表3.3.10.1.2-1に示した。

表3.3.10.1.2-1 低カルシウム血症に対する主な処置薬

薬剤名		例数 (%)
低カルシウム血症の副作用が発現した症例数		24 (2.22)
処置薬使用例数		15 (62.50)
活性型 ビタミンD ₃ 製剤	アルファカルシドール	7 (46.67)
	カルシトリオール	3 (20.00)
カルシウム製剤	沈降炭酸カルシウム	3 (20.00)
	乳酸カルシウム水和物	3 (20.00)
	グルコン酸カルシウム水和物	2 (13.33)
	L-アスパラギン酸カルシウム水和物	1 (6.67)
	その他のカルシウム剤	1 (6.67)
沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム		1 (6.67)

3.3.10.1.3 副作用発現に影響を及ぼす要因

「低カルシウム血症」の発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行うため、患者背景別要因毎の低カルシウム血症発現症例割合に対し部分集団解析を行った。

解析結果のうち、統計学的有意差が認められた項目を表3.3.10.1.3-1に示した。低カルシウム血症発現割合に統計学的有意差が認められた要因は、「合併症(心臓障害)」及び/または「本剤投与前又は開始時心電図異常所見の有無」及び「合併症(腎機能障害)の有無」及び「本剤投与前の補正血清Ca濃度」であった。

統計学的有意差が認められた要因における副作用発現割合は、「本剤投与前の補正血清Ca濃度」では、「10.3 mg/dL以下」6.20% (8/129例)、「10.3 mg/dL超～11.3 mg/dL以下」2.55% (11/431例)、「12.5 mg/dL超」1.68% (2/119例)、「11.3 mg/dL超～12.5 mg/dL以下」0.64% (2/313例)であり、「10.3 mg/dL以下」における副作用発現割合が高かった。

「合併症(心臓障害)」及び/または「本剤投与前又は開始時心電図異常所見」の有無では、「有」が4.01% (11/274例)、「無」が1.62% (13/804例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

「合併症(腎機能障害)の有無」では、「有」が4.52% (8/177例)、「無」が1.77% (16/902例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

これら合併症は、原疾患の「高カルシウム血症」に付随して発症した合併症が多く、原疾患が進行した状態にある患者と考えられた。

「低カルシウム血症」の副作用の発現に影響を及ぼす要因について患者背景との関係を検討した結果、「本剤投与前の補正血清Ca濃度」が低い症例において、「低カルシウム血症」の発現割合は高い傾向であり、本剤投与に際しては、注意が必要と考えられた。

また、「合併症(腎機能障害)の有無」が「有」の症例、「合併症(心臓障害)及び/または「本剤投与前又は開始時心電図異常所見」の有無」が「有」の症例で副作用の発現割合は高い傾向にあったが、本剤投与前の血清Ca濃度が低い症例の割合が多かった。

表3.3.10.1.3-1 患者背景別副作用発現状況一覧(低カルシウム血症)(有意差が認められた項目)

患者背景項目	区分	例数	低カルシウム血症 副作用発現例数(%)	検定結果
安全性解析対象症例	—	1,079	24 (2.22)	—
「合併症(心臓障害)」及び/又は 「本剤投与前又は開始時心電図異常所見※」の有無	無	804	13 (1.62)	F) P=0.0303*
	有	274	11 (4.01)	
	不明・未記載	1	0 (0.00)	
合併症(腎機能障害)の有無	無	902	16 (1.77)	F) P=0.0438*
	有	177	8 (4.52)	
本剤投与前時点の補正血清Ca濃度 [mg/dL]	≤10.3	129	8 (6.20)	X) P=0.0051**
	10.3 < ≤11.3	431	11 (2.55)	
	11.3 < ≤12.5	313	2 (0.64)	
	12.5 <	119	2 (1.68)	
	不明・未記載	87	1 (1.15)	

F) Fisherの直接確率検定、 X) χ^2 検定

不明・未記載は検定より除外

※「本剤投与前又は開始時心電図検査実施の有無：無」は「本剤投与前又は開始時心電図異常所見：無」として判定

3.3.10.2 心臓障害

本剤によるQTc間隔の延長作用は、心筋に対する直接的な作用ではなく、血清カルシウム濃度の低下を介したものであると考えられる。本邦で検討された症例は非常に限られていることから、使用実態下での発現状況について検討した。

3.3.10.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例の2.22% (24/1,079例)に「心臓障害」(表3.3.10-1)に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の副作用の「延べ件数」は24例25件であり、そのうち14例14件が重篤と判断された。

「心臓障害」における副作用発現状況を表3.3.10.2.1-1に示した。

主な「心臓障害」の副作用(0.20%以上)は、「上室性期外収縮」0.37% (4/1,079例)、「心不全」0.28% (3/1,079例)であった。

重篤な「心臓障害」は、「心不全」0.28% (3/1,079例)、「急性心不全」、「心電図QT延長」各0.19% (2/1,079例)、「急性心筋梗塞」、「不整脈」、「心房細動」、「心房頻脈」、「徐脈」、「突然死」及び「心室性頻脈」各0.09% (1/1,079例)であった。

「心臓障害」の副作用25件の転帰は、「回復」12件、「軽快」3件、「未回復」4件、「本事象による死亡」5件及び「不明」1件であった。また、「心臓障害」の重篤な副作用14件の転帰は、「回復」5件、「軽快」、「未回復」各2件及び「本事象による死亡」5件であった。

「本事象による死亡」5件については、調査担当医師より、本剤以外の要因「有」として報告されており、その内訳は、肺高血圧症、関節リウマチ・アミロイドーシス、心不全、高カルシウム血症、未記載であった。なお、未記載であった「くも膜下出血」の1件は、44歳の女性で多くの合併症(抗リン脂質抗体症候群、てんかん、頭蓋内動脈瘤、神経腫、シュワン細胞腫、肝血腫、神経因性膀胱、甲状腺腫、食欲減退、尿路感染、脱水)や既往歴(脳梗塞、脊髄新生物、子宮平滑筋腫)を併せ持つ患者であり、これらの影響も否定できないと考えられた(表3.3.4-1)。

なお、治験時においては、有害事象として16.98% (9/53例)、重篤な有害事象として15.09% (8/53例)に認められた。副作用は1.89% (1/53例) (「動悸」及び「失神」各1.89% (1/53例))であり、本調査での副作用発現割合と同程度であった。

表3.3.10.2.1-1 心臓障害における副作用発現状況一覧

副作用/ 重篤	心臓障害 副作用 発現症例数 (%)	心臓障害 副作用 発現件数	原疾患			心臓障害 合併症の有無		本剤投与前 または開始時 心電図異常 所見の有無		「合併症(心臓障 害)」及び/または 「本剤投与前ま たは開始時心電 図異常所見」の 有無		心臓障害 既往歴の有無	
			副甲状腺癌	難治性 PHPT	その他	有	無	有	無	有	無	有	無
副作用	24 (2.22)	25	0	24	0	10	14	8	6	13	11	1	23
重篤	14 (1.30)	14	0	14	0	7	7	7	2	10	4	1	13

副作用/ 重篤	心臓障害 副作用 発現症例数 (%)	心臓障害 副作用 発現件数	発現までの日数[日]												
			区分							要約統計量					
			＜4 週	5 ～ 16 週	17 ～ 28 週	29 ～ 40 週	41 ～ 52 週	53 週 ～	不明	件* 数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値
副作用	24 (2.22)	25	5	6	5	3	5	1	0	25	161.0	126.84	3	136	426
重篤	14 (1.30)	14	3	3	4	2	2	0	0	14	144.5	119.87	3	132	345

*不明を除く

副作用/ 重篤	心臓障害 副作用 発現症例数 (%)	心臓障害 副作用 発現件数	発現時の1日投与量								
			0 mg (休薬中)	0 mg (中止後)	0 mg ＜＜ 25 mg	25 mg ≤＜ 75 mg	75 mg ≤＜ 150 mg	150 mg ≤＜ 225 mg	225 mg ≤≤ 300 mg	300 mg ＜	不明・ 未記載
副作用	24 (2.22)	25	1	3	1	13	5	0	0	0	2
重篤	14 (1.30)	14	1	3	1	6	3	0	0	0	0

副作用/ 重篤	心臓障害 副作用 発現症例数 (%)	心臓障害 副作用 発現件数	転帰					
			回復	軽快	未回復	本事象に よる死亡	回復したが 後遺症あり	不明
副作用	24 (2.22)	25	12	3	4	5	0	1
重篤	14 (1.30)	14	5	2	2	5	0	0

※「原疾患」～「心臓障害_既往歴の有無」は例数、「発現までの日数」、「発現時の1日投与量」、「転帰」は件数で集計

3.3.10.2.2 副作用発現に影響を及ぼす要因

「心臓障害」の発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行うため、患者背景別要因毎の心臓障害発現症例割合に対し部分集団解析を行った。

解析結果のうち、統計学的有意差が認められた項目を表3.3.10.2.2-1に示した。心臓障害発現症例割合に統計学的有意差が認められた要因は、「既往歴の有無」、「既往歴(胃腸障害)の有無」、「合併症(心臓障害)の有無」及び「合併症(心臓障害)」及び/または「本剤投与前又は開始時心電図異常所見の有無」であった。

統計学的有意差が認められた要因における副作用発現割合は、既往歴の有無では、「有」が3.48% (16/460例)、「無」が1.29% (8/619例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

既往歴(胃腸障害の有無)では、「有」が6.41% (5/78例)、「無」が1.90% (19/1,001例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

合併症(心臓障害の有無)では、「有」が6.21% (10/161例)、「無」が1.53% (14/918例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

「合併症(心臓障害)及び/または「本剤投与前又は開始時心電図異常所見の有無」では、「有」が4.74% (13/274例)、「無」が1.37% (11/804例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

以上、「心臓障害」の副作用の発現に影響を及ぼす要因について患者背景との関係を検討した結果、「既往歴」、「既往歴(胃腸障害)」、「合併症(心臓障害)」及び「合併症(心臓障害)」及び/または「本剤投与前又は開始時心電図異常所見の有無」が「有」の症例において「心臓障害」の発現割合は高い傾向であった。

これら合併症は、原疾患の「高カルシウム血症」に付随して発症した既往歴又は合併症が多く、原疾患が進行した状態にある患者と考えられた。また、本剤投与前のカルシウム濃度は高いことから、原疾患の影響が副作用発現に寄与している可能性が考えられた。

一方、「心臓障害」を発症したいずれの症例も「低カルシウム血症」の有害事象は認められておらず、血清カルシウム濃度の低下を介したQTc間隔の延長による事象はなかったと考えられる。

重篤事象に対する主治医の見解では、本剤以外の要因として原疾患の「高カルシウム血症」、合併症(心疾患等)、他剤投与等が原因と判断された事象が多く含まれていた。

これらのことから、原疾患の「高カルシウム血症」により発症したと考えられる多くの合併症や他の要因による影響が寄与しており、「既往歴」、「既往歴(胃腸障害)」「有」の症例で「心臓障害」の発症割合が高かったが、本剤投与時に偶発的に「心臓障害」を合併する症例が多かったことによる影響とも考えられ、直接の影響は少ないと考えた。

表3.3.10.2.2-1 患者背景別副作用発現状況一覧(心臓障害)(有意差が認められた項目)

患者背景項目	区分	例数	心臓障害 副作用発現例数(%)	検定結果
安全性解析対象症例	—	1,079	24 (2.22)	—
既往歴の有無	無	619	8 (1.29)	F) P=0.0206*
	有	460	16 (3.48)	
既往歴(胃腸障害)の有無	無	1,001	19 (1.90)	F) P=0.0248*
	有	78	5 (6.41)	
合併症(心臓障害)の有無	無	918	14 (1.53)	F) P=0.0012**
	有	161	10 (6.21)	
「合併症(心臓障害)」及び/又は 「本剤投与前又は開始時心電図異常所見*」の有無	無	804	11 (1.37)	F) P=0.0030**
	有	274	13 (4.74)	
	不明・未記載	1	0 (0.00)	

F) Fisherの直接確率検定

不明・未記載は検定より除外

※「本剤投与前又は開始時心電図検査実施の有無：無」は「本剤投与前又は開始時心電図異常所見：無」として判定

3.3.10.3 上部消化管障害

非臨床試験の結果から、Ca受容体は消化管の各組織及び細胞に広く分布しており、種々の消化管機能の制御に関与していると考えられる。また、本剤が親和性を有する5-HT受容体は各器官に分布し、消化管神経を介した消化管運動及び知覚に種々の影響を及ぼすと考えられる。更に、5-HT受容体は嘔吐中枢及びその伝達回路上の神経細胞にも分布し、Ca受容体も脳内各所の神経細胞に分布していることから、本剤投与時にこれら中枢神経を介した作用により嘔気や嘔吐を引き起こす可能性も考えられるが、明確な機序は現時点では不明である。

国内外で実施した副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症患者を対象とした臨床試験においては、悪心及び嘔吐を中心とした胃腸障害の発現が多かったが、本邦で検討された症例は非常に限られていることから、使用実態下での発現状況について検討した。

3.3.10.3.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例の21.22% (229/1,079例)に「上部消化管障害」(表3.3.10-1)に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の副作用の「延べ件数」は229例294件であり、そのうち10例14件が重篤と判断された。

「上部消化管障害」における副作用発現状況を表3.3.10.3.1-1に示した。主な「上部消化管障害」の副作用(2.00%以上)は、「悪心」12.05% (130/1,079例)、「食欲減退」4.54% (49/1,079例)、「腹部不快感」2.87% (31/1,079例)及び「嘔吐」2.32% (25/1,079例)であった。

重篤な副作用は、「悪心」0.46% (5/1,079例)、「食欲減退」0.37% (4/1,079例)、「嘔吐」0.19% (2/1,079例)及び「胃潰瘍」0.09% (1/1,079例)であった。

なお、原疾患「副甲状腺癌」における副作用発現状況は、「悪心」14.81% (4/27例)、「腹部不快感」、「食欲減退」各7.41% (2/27例)、「腹痛」及び「嘔吐」各3.70% (1/27例)であった。

「上部消化管障害」の副作用294件の転帰は、「回復」154件、「軽快」105件、「未回復」23件、「不明」12件であった。また、「上部消化管障害」の重篤な副作用14件の転帰は、「回復」7件、「軽快」、「未回復」各3件及び「不明」1件であった。

なお、治験時に認められた「上部消化管障害」の有害事象発現割合は73.58% (39/53例)、副作用発現割合は71.70% (38/53例) (「悪心」58.49% (31/53例)、「嘔吐」41.51% (22/53例)、「食欲減退」7.55% (4/53例)、「腹部不快感」、「上腹部痛」、「消化不良」、「胃食道逆流性疾患」、「低カルシウム血症」各3.77% (2/53例)、「腹部膨満」、「腹痛」、「胃炎」、「胃腸障害」、「吐血」、「口腔内不快感」、「口の錯感覚」、「動悸」及び「失神」各1.89% (1/53例))であり、本調査で「上部消化管障害」の副作用発現割合は低かった。

表3.3.10.3.1-1 上部消化管障害における副作用発現状況一覧

副作用/ 重篤	上部消化管障害 副作用 発現症例数(%)	上部消化管障害 副作用 発現件数	原疾患			胃腸障害 合併症の有無		処置薬			
			副甲状腺癌	難治性 PHPT	その他	有	無	整腸剤	消化性 潰瘍用 剤	制酸剤	その他 消化器 用薬
副作用	229 (21.22)	294	9	212	8	104	125	1	32	1	34
重篤	10 (0.93)	14	0	10	0	5	5	0	2	0	0

副作用/ 重篤	上部消化管障害 副作用 発現症例数(%)	上部消化管障害 副作用 発現件数	発現までの日数[日]												
			区分							要約統計量					
			〓 4 週	5 〓 16 週	17 〓 28 週	29 〓 40 週	41 〓 52 週	53 週 〓	不明	件* 数	平均 値	標 準 偏 差	最小 値	中央 値	最大 値
副作用	229 (21.22)	294	140	86	34	18	12	2	2	292	67.5	85.48	1	29	365
重篤	10 (0.93)	14	7	3	3	1	0	0	0	14	57.6	73.63	1	29	238

副作用/ 重篤	上部消化管障害 副作用 発現症例数(%)	上部消化管障害 副作用 発現件数	発現時の1日投与量								
			0 mg (休薬中)	0 mg (中止後)	0 mg << 25 mg	25 mg ≤< 75 mg	75 mg ≤< 150 mg	150 mg ≤< 225 mg	225 mg ≤≤ 300 mg	300 mg <	不明・ 未記載
副作用	229 (21.22)	294	8	13	18	212	31	5	5	0	2
重篤	10 (0.93)	14	1	0	0	13	0	0	0	0	0

副作用/ 重篤	上部消化管障害 副作用 発現症例数(%)	上部消化管障害 副作用 発現件数	転帰					
			回復	軽快	未回復	本事象に よる死亡	回復したが 後遺症あり	不明
副作用	229 (21.22)	294	154	105	23	0	0	12
重篤	10 (0.93)	14	7	3	3	0	0	1

*不明を除く

※「原疾患」、「胃腸障害_合併症の有無」、「処置薬」は例数、「発現までの日数」、「発現時の1日投与量」、「転帰」は件数で集計

3.3.10.3.2 副作用発現までの期間

「上部消化管障害」の主な事象毎の本剤投与開始から初回発現までの日数の症例分布は、本剤投与開始から4週以内に初回発現した症例割合が50.22% (115/229例) と最も高く、投与開始から4週間以内に「上部消化管障害」を発現した症例115例を対象として、初回発現までの日数の分布を図3.3.10.3.2-1及び表3.3.10.3.2-1に示した。

「悪心」、「食欲減退」、「嘔吐」及び「腹部不快感」のいずれの事象においても、本剤投与開始から3日以内に初回発現した症例割合が最も高く、それぞれ36.99% (27/73例)、36.36% (8/22例)、38.89% (7/18例) 及び33.33% (4/12例) であった。

図3.3.10.3.2-1 「上部消化管障害」の主な事象毎の本剤投与開始から初回発現までの日数の割合 (4週以内)

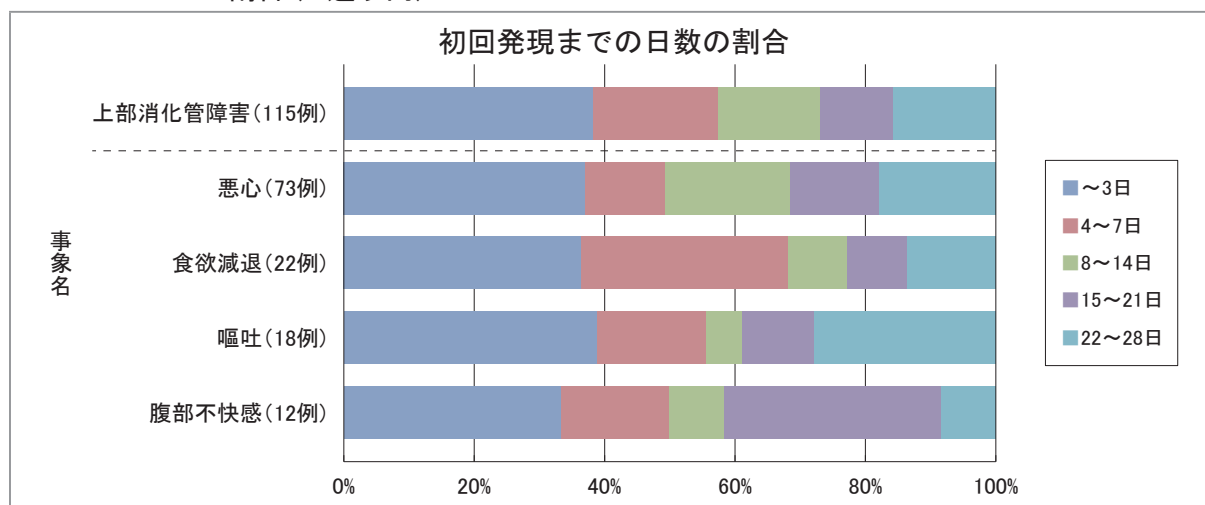


表3.3.10.3.2-1 「上部消化管障害」の主な事象毎の本剤投与開始から初回発現までの日数の割合 (4週以内)

事象名	症例数	~3日		4~7日		8~14日		15~21日		22~28日	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
合計*	115	44	38.26	22	19.13	18	15.65	13	11.30	18	15.65
上腹部痛	1	0	0.00	0	0.00	1	100.00	0	0.00	0	0.00
慢性胃炎	1	0	0.00	1	100.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃食道逆流性疾患	1	1	100.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腹痛	2	1	50.00	1	50.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胃腸障害	2	0	0.00	2	100.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
消化不良	4	3	75.00	0	0.00	1	25.00	0	0.00	0	0.00
腹部不快感	12	4	33.33	2	16.67	1	8.33	4	33.33	1	8.33
嘔吐	18	7	38.89	3	16.67	1	5.56	2	11.11	5	27.78
食欲減退	22	8	36.36	7	31.82	2	9.09	2	9.09	3	13.64
悪心	73	27	36.99	9	12.33	14	19.18	10	13.70	13	17.81

*同一症例で上部消化管障害が複数種類発現している場合は、初発の副作用でカウント

3.3.10.3.3 副作用に対する処置薬

「上部消化管障害」に対して使用された処置薬を表3.3.10.3.3-1に示した。

表3.3.10.3.3-1 「上部消化管障害」に対する処置薬

薬剤名		例数 (%)
上部消化管障害の副作用が発現した症例数		229 (21.22)
処置薬使用例数		63 (27.51)
消化性潰瘍用剤	エソメプラゾールマグネシウム水和物	13 (20.63)
	ファモチジン	7 (11.11)
	ランソプラゾール	6 (9.52)
	レバミピド	5 (7.94)
	テブレノン	2 (3.17)
	ラベプラゾールナトリウム	2 (3.17)
	ベネキサート塩酸塩 ベータデクス	1 (1.59)
	アルギン酸ナトリウム	1 (1.59)
	オメプラゾールナトリウム	1 (1.59)
制酸剤	酸化マグネシウム	1 (1.59)
整腸剤	ビフィズス菌製剤 (4)	1 (1.59)
その他の 消化器官用薬	ドンペリドン	18 (28.57)
	メトクロプラミド	11 (17.46)
	モサプリドクエン酸塩水和物	10 (15.87)
	塩酸メトクロプラミド	2 (3.17)

3.3.10.3.4 副作用発現に影響を及ぼす要因

「上部消化管障害」の発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行うため、患者背景別の要因毎に上部消化管障害発現症例割合に対し部分集団解析を行った。

解析結果のうち、統計学的有意差が認められた項目を表3.3.10.3.4-1に示した。上部消化管障害発現例割合に統計学的有意差が認められた要因は、「合併症(胃腸障害)の有無」、「合併症(腎機能障害)の有無」及び「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」であった。

統計学的有意差が認められた要因における副作用発現割合は、「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」では、「12.5 mg/dL超」34.45%(41/119例)、「11.3 mg/dL超～12.5 mg/dL以下」25.24%(79/313例)、「10.3 mg/dL超～11.3 mg/dL以下」18.33%(79/431例)、「10.3 mg/dL以下」13.18%(17/129例)であり、「12.5 mg/dL超」における副作用発現割合が高かった。

合併症(胃腸障害)の有無では、「有」が25.18%(104/413例)、「無」が18.77%(125/666例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

合併症(腎機能障害)の有無では、「有」が28.81%(51/177例)、「無」が19.73%(178/902例)であり、「有」の副作用発現割合が高かった。

以上、「上部消化管障害」の副作用の発現割合は21.22%(229/1,079例)であり、治験時71.70%(40/53例)と比べその発現割合は低かった。

「上部消化管障害」の副作用の発現に影響を及ぼす要因について患者背景との関係を検討した結果、「本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度」が高い症例において、「上部消化管障害」の発現割合は高い傾向であり、本剤投与に際しては、注意が必要と考えられる。

また、合併症(胃腸障害)、合併症(腎機能障害)が「有」で「上部消化管障害」に関連する副作用の発現割合が高い傾向にあったが、これら合併症は、原疾患の高カルシウム血症に付随して発症した合併症が多く、原疾患が進行した状態にある患者であること、本剤の副作用として報告された事象は、主治医の見解でも本剤以外の要因として原疾患の高カルシウム血症、消化管障害関

連事象、他剤投与やストレス等が原因と判断された事象が多かった。

表3.3.10.3.4-1 患者背景別副作用発現状況一覧(上部消化管障害)(有意差が認められた項目)

患者背景項目	区分	例数	上部消化管障害 副作用発現例数(%)	検定結果
安全性解析対象症例	—	1,079	229 (21.22)	—
合併症(胃腸障害)の有無	無	666	125 (18.77)	F) P=0.0142*
	有	413	104 (25.18)	
合併症(腎機能障害)の有無	無	902	178 (19.73)	F) P=0.0088**
	有	177	51 (28.81)	
本剤投与開始時点の補正血清Ca濃度[mg/dL]	≤ 10.3	129	17 (13.18)	X) P<0.0001***
	10.3 < ≤ 11.3	431	79 (18.33)	
	11.3 < ≤ 12.5	313	79 (25.24)	
	12.5 <	119	41 (34.45)	
	不明・未記載	87	13 (14.94)	

F) Fisherの直接確率検定、X) χ^2 検定、不明・未記載は検定より除外

3.3.10.4 意識レベルの低下、一過性意識障害

二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験において「意識レベルの低下」、副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症患者を対象とした海外臨床試験で「失神」が報告されていたことから、副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症患者の使用実態下での発現状況について検討した。

3.3.10.4.1 副作用発現状況

「意識レベルの低下、一過性意識障害」(表3.3.10-1)に該当する副作用として「意識変容状態(PT)」が1例(重篤)に認められた。

本症例は、原疾患が難治性PHPTの60歳の女性であり、合併症として心臓障害及び胃腸障害を、既往歴としてヘリコバクター性胃炎を有していた。本症例の最大1日投与量は50 mgであった。本剤投与開始後193日後に発現し、事象発現に対する本剤との因果関係は「否定できない」と判断されたが、本剤以外の要因として自律神経失調症でんかんの疑いが「有」と判断された。なお、事象発現後32日目に回復した。

以上、「意識レベルの低下、一過性意識障害」の副作用は、治験時には「失神」が1例、本調査では「意識変容状態」が1例に認められたが、本剤以外の要因による影響が考えられた。

3.3.10.5 突然死

二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験において「突然死」の報告があったことから、副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症患者の使用実態下での発現状況について検討した。

3.3.10.5.1 副作用発現状況

「突然死」(表3.3.10-1)に該当する副作用として「突然死(PT)」が1例(重篤)に認められた。

本症例は、原疾患が難治性PHPTの72歳の男性であり、合併症として2型糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、高血圧、肝硬変、狭心症、胃潰瘍、脳梗塞、不眠症、うつ病を、既往歴として痔瘻、良性前立腺肥大症及び静脈瘤を有していた。本症例の最大1日投与量は25 mgであったが、

本剤投与開始から280日目に突然死した。本剤との因果関係は「否定できない」と判断され、また、本剤以外の要因は「有」と判断されたが、自宅で突然死されたため、詳細は不明である(表3.3.4-1)。なお、治験時においては、該当する有害事象は認められなかった。

以上、「突然死」の副作用は、治験時には認められず、本調査では1例において認められたが、本症例は、高齢であり、多くの合併症を併発し、これらが突然死の発症に寄与していた可能性も否定できないが詳細は不明であった。

3.3.10.6 骨代謝障害

本剤の投与によりオステオカルシン濃度、TRACP濃度及びNTx濃度の低下がみられ、更に、長期投与により骨型ALP濃度の低下が認められたことより、本剤は二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高骨代謝回転を改善する可能性が示唆された。しかしながら、本剤の投与により血清 intact-PTH濃度の過度及び急激な低下が起きた場合には、骨代謝回転の過度の低下を生じる可能性が考えられる。

本邦で検討された症例は非常に限られていることから、使用実態下での発現状況について検討した。

3.3.10.6.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例の0.46% (5/1,079例)に「骨代謝障害」(表3.3.10-1)に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の副作用の「延べ件数」は5例5件であり、そのうち2例2件が重篤と判断された。

「骨代謝障害」に該当する副作用は、「骨粗鬆症」0.19% (2/1,079例)、「大腿骨頸部骨折」、「肋骨骨折」及び「脊椎圧迫骨折」各0.09% (1/1,079例)であり、そのうち「大腿骨頸部骨折」及び「脊椎圧迫骨折」が重篤であった。

「骨代謝障害」の副作用5件の転帰は、「回復」1件、「軽快」1件及び「不明」3件であった。

また、「骨代謝障害」の重篤な副作用2件の転帰は、「軽快」1件及び「不明」1件であった。

なお、治験時においては、有害事象として15.09% (8/53例)、重篤な有害事象として11.32% (6/53例)に認められたが、該当する副作用は認められなかった。

以上、「骨代謝障害」の副作用は、治験時には認められず、本調査における副作用の発現割合は0.46% (5/1,079例)と低かった。これらの事象の多くは高齢者で、原疾患に続発する骨粗鬆症が原因と考えられ、電子添文の改訂を要する新たな安全性上の懸念はなかったと考えられた。

3.3.10.7 CYP3A4阻害薬併用経験

本剤の代謝は主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害薬との併用により本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があることから、CYP3A4阻害薬併用経験有無別における副作用発現割合を検討した。

3.3.10.7.1 CYP3A4阻害薬併用期間中の副作用発現状況

CYP3A4阻害薬併用経験のある75例における、CYP3A4阻害薬併用期間中及びCYP3A4阻害薬併用期間外の副作用発現割合は、それぞれ22.67% (17/75例) 及び18.67% (14/75例) であった。

CYP3A4阻害薬併用期間中において多く認められた主な副作用 (5.00%以上) は、「悪心」9.33% (7/75例) 及び「嘔吐」5.33% (4/75例) であった。また、CYP3A4阻害薬併用期間外で5.00%以上に認められた副作用は、「悪心」5.33% (4/75例) であった。

以上、CYP3A4阻害薬併用経験の有無別の症例における副作用の発現状況について検討した結果、「CYP3A4阻害薬併用経験：有」症例は75例と「CYP3A4阻害薬併用経験：無」症例1,002例に対し少なく、これら症例における副作用発現割合は、同程度であった。また、発現した副作用の上位は、共に胃腸障害であった。

更に、CYP3A4阻害薬併用経験有り症例において、CYP3A4阻害薬併用期間中及び併用期間外における副作用発現割合を比較したが、CYP3A4阻害薬併用期間中に副作用の発現割合が顕著に高まる傾向は認められなかった。

3.3.10.8 CYP2D6基質薬併用経験

本剤のCYP2D6阻害作用により、CYP2D6基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性があることから、CYP2D6基質薬併用経験有無別における副作用発現割合を検討した。

3.3.10.8.1 CYP2D6基質薬併用期間中の副作用発現状況

CYP2D6基質薬併用経験がある201例における、CYP2D6基質薬併用期間中及びCYP2D6基質薬併用期間外の副作用発現割合は、それぞれ29.85% (60/201例) 及び17.91% (36/201例) であった。

CYP2D6基質薬併用期間中において多く認められた主な副作用 (1.50%以上) は、「悪心」10.45% (21/201例)、「食欲減退」3.98% (8/201例)、「嘔吐」3.48% (7/201例) 及び「低カルシウム血症」1.99% (4/201例) であった。

また、CYP2D6基質薬併用期間外において多く認められた主な副作用 (1.50%以上) は、「悪心」7.46% (15/201例)、「食欲減退」、「嘔吐」各2.49% (5/201例) 及び「低カルシウム血症」1.99% (4/201例) であった。

CYP2D6基質薬併用期間中及びCYP2D6基質薬併用期間外の重篤な副作用発現割合は、それぞれ4.48% (9/201例) 及び5.97% (12/201例) であった。

以上、CYP2D6基質薬併用経験の有無別の症例における副作用の発現状況について検討した結果、「CYP2D6基質薬併用経験：有」症例は201例と「CYP2D6基質薬併用経験：無」症例876例に対し少なく、「CYP2D6基質薬併用経験：有」症例における副作用発現割合は、「CYP2D6基質薬併用経験：無」症例よりも高かったが、発現した副作用の上位は、共に胃腸障害であり、その他、特有な事象の増加は認められなかった。

更に、CYP2D6基質薬併用経験有り症例において、CYP2D6基質薬併用期間中及び併用期間外における副作用発現割合を比較した結果、CYP2D6基質薬併用期間中の副作用発現割合が高かったが、多くは胃腸障害に関する事象であり、特段注意を必要とする事象の発現は認められなかった。

3.4 特定の背景を有する患者

特定の背景を有する患者として、小児、高齢者、妊産婦・授乳婦、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に本剤投与後の安全性を検討し、以下に示した。

3.4.1 小児

3.4.1.1 小児における安全性

小児(15歳未満)への投与は2例であり、副作用発現割合は、50.00%(1/2例)であった。副作用は「慢性胃炎」及び「悪心」各1件であり、いずれも非重篤であった。

3.4.2 高齢者

3.4.2.1 高齢者における安全性

副作用発現割合は、高齢者で33.96%(252/742例)、非高齢者で29.62%(93/314例)であり、統計学的な有意差は認められなかった。

高齢者で認められた主な副作用(2.00%以上)は、「悪心」11.86%(88/742例)、「食欲減退」5.53%(41/742例)、「腹部不快感」、「嘔吐」各2.83%(21/742例)及び「低カルシウム血症」2.43%(18/742例)であった。

非高齢者で認められた主な副作用(2.00%以上)は、「悪心」13.06%(41/314例)、「腹部不快感」3.18%(10/314例)及び「食欲減退」2.23%(7/314例)であった。

重篤な副作用は、高齢者で6.06%(45/742例)、非高齢者で4.14%(13/314例)であった。

高齢者及び非高齢者において、発現割合が1.00%以上の重篤な副作用は認められなかった。

以上、高齢者(65歳以上)の副作用発現割合は、非高齢者(65歳未満)と比較しわずかに高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、主な副作用の種類は両者ほぼ同様であり、主な副作用の発現割合は、高齢者でわずかに高い傾向にあったが、特段注目すべき事象の発現はなかったと考えられる。

3.4.3 妊婦

妊産婦・授乳婦の症例は収集されなかった。

3.4.4 肝機能障害を有する患者

3.4.4.1 肝機能障害を有する患者における安全性

副作用発現割合は、肝機能障害「有」で44.44%(32/72例)、肝機能障害「無」で31.88%(321/1,007例)であり、統計学的に有意差が認められた。

肝機能障害「有」で認められた主な副作用(2.00%以上)は、「悪心」16.67%(12/72例)、「腹部不快感」5.56%(4/72例)、「食欲減退」、「腹部膨満」、「消化不良」及び「肝機能異常」各2.78%(2/72例)であった。

肝機能障害「無」で認められた主な副作用(2.00%以上)は、「悪心」11.72%(118/1,007例)、「食欲減退」4.67%(47/1,007例)、「腹部不快感」2.68%(27/1,007例)、「嘔吐」2.48%(25/1,007例)及び「低カルシウム血症」2.28%(23/1,007例)であった。

重篤な副作用は、肝機能障害「有」で8.33%(6/72例)、肝機能障害「無」で5.36%(54/1,007例)であった。

肝機能障害「有」で認められた重篤な副作用は、「肺炎」、「創傷感染」、「脳出血」、「胃潰瘍」、「胆管拡張」、「腎石灰沈着症」及び「突然死」各1.39% (1/72例)であった。

肝機能障害「無」では、発現割合が1.00%以上の重篤な副作用は認められなかった。

本剤は肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者において本剤の曝露量が増加することで、副作用の発現割合の増加が懸念される。肝機能障害「有」の副作用発現割合は、肝機能障害「無」と比較し統計学的に有意に高かった。主な副作用の種類は両者ほぼ同様であり、特段注目すべき事象の発現はなかったが、「胃腸障害」における副作用の発現割合が肝機能障害「有」で高い傾向であった。

一方、本剤の薬理作用の延長で認められると考えられる「血中カルシウム減少」や「低カルシウム血症」などの副作用は、肝機能障害「有」で多くなることはなく、むしろ肝機能障害「無」で多く、肝機能障害の影響は少ないと考えられた。

3.4.5 腎機能障害を有する患者

3.4.5.1 腎機能障害を有する患者における安全性

副作用発現割合は、腎機能障害「有」で44.07% (78/177例)、腎機能障害「無」で30.49% (275/902例)であり、統計学的な有意差が認められた。

腎機能障害「有」で認められた主な副作用(2.00%以上)は、「悪心」15.25% (27/177例)、「食欲減退」7.34% (13/177例)、「低カルシウム血症」4.52% (8/177例)、「腹部不快感」、「嘔吐」各3.95% (7/177例)、「便秘」3.39% (6/177例)及び「貧血」2.26% (4/177例)であった。

腎機能障害「無」で認められた主な副作用(2.00%以上)は、「悪心」11.42% (103/902例)、「食欲減退」3.99% (36/902例)、「腹部不快感」2.66% (24/902例)及び「嘔吐」2.00% (19/902例)であった。

重篤な副作用は、腎機能障害「有」で6.21% (11/177例)、腎機能障害「無」で5.43% (49/902例)であった。

腎機能障害「有」で認められた主な重篤な副作用(1.00%以上)は、「心不全」1.69% (3/177例)、「貧血」、「悪心」及び「腎不全」各1.13% (2/177例)であった。

腎機能障害「無」では、発現割合が1.00%以上の重篤な副作用は認められなかった。

以上、腎機能障害「有」において認められた主な副作用の多くは、腎機能障害が継続しているにも関わらず、軽快又は回復していた。また、重篤な副作用の多くは、本剤以外の要因による影響が強く、腎機能障害が副作用発現に直接影響を及ぼすと考えられる事象はなかったと考えられる。また、本剤は主に肝代謝によって消失し、尿中には代謝物として排泄され^{1),2)}、本剤の代謝物の薬効への影響は低いと報告されていることから²⁾、腎機能障害が原因となり、副作用の発現に影響を与える可能性は低いと考えられ、矛盾しない結果であった。

4. 使用成績調査に関するまとめ

最大52週にわたる、実臨床下における本剤投与の安全性を評価するため、製造販売後調査を実施した結果、本剤の安全性について特に問題は認められなかった。

本調査で収集された副作用については、最新の電子添文等を用いて既に十分な注意喚起がなされており、本調査の結果からも副作用発現頻度の大幅な上昇等は認められなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

以上より、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、リスク・ベネフィットバランスは良好に保たれていると考えた。

参考文献

- 1) 社内資料 : CTD2.5.3 臨床薬理の概括評価 (2007年10月19日承認)
- 2) Kumar GN, Sproul C, Poppe L, Turner S, Gohdes M, Ghoborah H, et al. Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32 (12) :1491-500.

REG1046A23I
2023年9月作成

製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-9-2